

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHAN LÊ THẮNG

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI
KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN II, IIIA
BẰNG PHỐI HỢP PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN
VÀ HÓA - XẠ TRỊ BỔ TRỢ**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Bá Đức

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
học tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phan Lê Thắng, Nguyễn Bá Đức (2010). Đánh giá sự di căn hạch theo nhóm trong ung thư phổi phải nguyên phát không tế bào nhỏ giai đoạn I-III A (2010), *Tạp chí Ung thư học Việt nam*, số 1, 256 - 260.
2. Phan Lê Thắng, Nguyễn Bá Đức (2014). Đánh giá sự di căn hạch theo nhóm trong ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ giai đoạn I-III A, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2, 268 - 272.

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

Ung thư phổi là loại ung thư hàng đầu trên thế giới, đồng thời là nguyên nhân chính gây tử vong do các bệnh ung thư, đặc biệt ở nam giới. Dựa trên đặc điểm mô bệnh học, ung thư phổi được chia làm 2 nhóm chính: ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 80- 85%.

Biểu hiện lâm sàng ung thư phổi rất phong phú, nhưng giai đoạn đầu ung thư phổi thường diễn biến âm thầm, biểu hiện kín đáo. Khi có biểu hiện lâm sàng thì đa số bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, nên phần lớn bệnh nhân đến viện ở vào giai đoạn không thể phẫu thuật được ảnh hưởng không ít tới tiên lượng bệnh và kết quả điều trị. Theo Zappa C. và cs. (2016), hơn một nửa bệnh nhân ung thư phổi tử vong trong năm đầu sau khi được chẩn đoán và tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là <18%. Moutzi D. và cs. (2016) thấy khoảng 60% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển.

Về mặt kinh điển, điều trị bao gồm phẫu thuật khi u còn khu trú, hóa trị cho các trường hợp đã có di căn và xạ trị dùng để ngăn chặn sự phát triển trên các trường hợp không thể mổ. Phương thức điều trị ban đầu của ung thư phổi giai đoạn tiến triển là kết hợp hóa trị- xạ trị, sẽ cho kết quả tốt hơn là chỉ hoá hoặc chỉ xạ trị đơn thuần. Hiện nay, phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ là đa mô thức: kết hợp phẫu thuật, tia xạ và hóa chất. Ở những bệnh nhân không có chống chỉ định phẫu thuật (toàn trạng, bệnh tim mạch, suy gan, thận... giai đoạn bệnh IIIB, IV hoặc bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật) thì phẫu thuật là phương pháp chủ yếu. Tia xạ, hóa chất có thể điều trị hỗ trợ trước hoặc sau phẫu thuật

Kết hợp hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn ung thư phổi đã áp dụng nhiều ở bệnh viện K cũng như các trung tâm ung thư trên thế giới. Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu tổng kết về kết quả điều trị của phác đồ này.

2. Mục tiêu của đề tài:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư phổi không tế bào nhỏ.***
- 2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA bằng phối hợp phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật.***

3. Những đóng góp của luận án:

Nghiên cứu 81 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%), tiếp đến là ung thư biểu mô vảy (23,5%), ung thư tế bào lớn (12,3%) và ung thư biểu mô tuyến- vảy (4,9%).

Phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật đã kéo dài thời gian sống của bệnh nhân. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48, 60 và >60 tháng là 86,4%; 70,4%; 50,6%; 23,5%; 14,8% và 11,5%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12, 24 và 36 tháng là 33,2%; 31,7% và 29,9%. Thời gian sống thêm toàn bộ là $37,1 \pm 2,3$ tháng [trung vị: 37,0 tháng] và sống thêm không bệnh là $27,1 \pm 3,9$, [trung vị: 6,0 tháng]. Các yếu tố giai đoạn bệnh, kích thước khối u, di căn hạch và chỉ số Karnofski là những yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm toàn bộ.

4.Cấu trúc của luận án:

Luận án gồm 137 trang, với 4 chương chính: Đặt vấn đề: 2 trang; Chương 1 (Tổng quan): 36 trang; Chương 2 (Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu) 17 trang; Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 41 trang; Chương 4 (Bàn luận) 38 trang; Kết luận và Khuyến nghị 3 trang.

Luận án có 58 bảng, 16 biểu đồ, 01 sơ đồ, 140 tài liệu tham khảo (60 tài liệu tiếng Việt, 80 tài liệu tiếng Anh).

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ PHỔI

1.1.1. Dịch tễ học ung thư phổi trên thế giới và Việt Nam

Hàng năm trên thế giới có khoảng 11 triệu trường hợp mới mắc ung thư. Các ung thư hàng đầu trên thế giới ở nam giới là ung thư phổi (UTP), dạ dày, đại - trực tràng, tiền liệt tuyến, gan; ở nữ giới là vú, đại - trực tràng, cổ tử cung, dạ dày và phổi.

Lee J. G. và cs. (2012) nghiên cứu 2.076 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn 1990- 2009 thấy tỷ lệ BN nữ, ung thư biểu mô tuyến (UTBMT), ung thư giai đoạn I và tỷ lệ cắt thùy phổi tăng lên; còn tỷ lệ nam giới, ung thư biểu mô vảy (UTBMV), giai đoạn IIIA và tỷ lệ BN cắt phổi giảm. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm tăng từ 31,9% (1990-1994) lên 43,6% (1995-1999), 51,3% (giai đoạn 2000-2004) và 69,7% (giai đoạn 2005- 2009) ($p < 0,001$).

Tại Việt Nam: Qua số liệu Ghi nhận Ung thư cho thấy ở nam giới, nơi có tỷ lệ mắc UTP cao nhất là Hà Nội và đứng thứ hai là TP Hồ Chí Minh. Tỷ lệ mắc UTP ở nữ giới Hà Nội thấp hơn TP Hồ Chí Minh.

1.1.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư phổi

- Thuốc lá: 90% trường hợp BN UTP hút thuốc lá.
- Tuổi: Ở cả hai giới, tỷ lệ mắc UTP bắt đầu tăng dần ở lứa tuổi sau 40. Phần lớn UTP được chẩn đoán ở tuổi 35 - 75, đỉnh cao ở lứa tuổi 55 - 65 tuổi.
- Giới: tỷ lệ nam/nữ khoảng 6: 1. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTP ở nam ngày càng có xu hướng giảm xuống, còn tỷ lệ mắc ở nữ giới lại có xu hướng gia tăng.
- Các chất gây UTP không liên quan tới thuốc lá được đề cập đến là arsen, amiăng, Chloromethyl methyl ether...
- Bệnh mạn tính ở phổi: các nốt vôi hóa, các sẹo cũ, tổn thương lao, các viêm phế quản mạn có dị sản dạng biểu bì.
- Gen: các gen bị biến đổi là gen p53 và nhiều gen khác như KRAS, EGFR, Her2/NEU...

1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI

1.2.1. Giai đoạn tiền lâm sàng

Giai đoạn tiền lâm sàng thường kéo dài chiếm 2/3 thời gian phát triển của bệnh. Khoảng 5- 15% BN được phát hiện trong giai đoạn này là do tình cờ đi khám sức khỏe định kỳ hoặc là đi khám vì một bệnh khác.

1.2.2. Giai đoạn lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của UTP được thành 3 nhóm chính:

- Nhóm các triệu chứng hô hấp: ho, đau ngực, khó thở, hội chứng nhiễm trùng phế quản- phổi cấp...
- Nhóm các triệu chứng hệ thống: triệu chứng toàn thân (mệt mỏi, sốt, chán ăn, gầy sút không rõ nguyên nhân) và hội chứng cận u (hội chứng Cushing, tăng calci máu, hội chứng Pierre- Marie...).
- Nhóm các triệu chứng ung thư lan rộng tại chỗ và di căn xa: TDMP, màng tim; chèn ép tĩnh mạch chủ trên, chèn ép thần kinh...

1.3. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI

1.3.1. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh

Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh bao gồm: XQ phổi thường quy, chụp cắt lớp vi tính, chụp phế quản cản quang, chụp cộng hưởng từ,

chụp cắt lớp bằng phát xạ Positron (PET) và FDG PET, chụp xạ hình, nội soi phế quản, sinh thiết phổi xuyên thành ngực, nội soi trung thất và nội soi lồng ngực.

1.3.2. Xét nghiệm các chỉ số sinh học

Có 3 chỉ điểm khối u chính: Cyfra 21-1 là chỉ điểm tốt nhất đánh giá chẩn đoán UTPKTBN, CEA có vai trò bổ sung thông tin cho Cyfra 21-1 để chẩn đoán UTBMT, SCC có vai trò bổ sung thông tin cho Cyfra 21-1 trong chẩn đoán UTBMV.

1.3.3. Chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học

Chẩn đoán tế bào học là một phương pháp đơn giản chẩn đoán UTP, nhưng ít giá trị do không phân loại được MBH. Chẩn đoán MBH là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTP và dựa vào đó còn có thể tiên lượng bệnh và xác định phương pháp điều trị hiệu quả nhất.

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM

Tỷ lệ sống sót liên quan chặt chẽ với giai đoạn ung thư. Việc phân giai đoạn ung thư dựa vào hệ thống phân loại TNM càng chính xác thì lựa chọn phương pháp điều trị cho BN càng hiệu quả, tiên lượng sống của BN càng có giá trị.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

1.4.1. Các phương thức điều trị ung thư phổi theo giai đoạn bệnh

Ở giai đoạn sớm (I, II) và giai đoạn sớm của IIIA (T3N1): cắt thùy kèm hạch vừa là điều trị tối ưu vừa định giai đoạn chính xác. Chỉ định cắt thùy luôn là phương thức chọn lựa khi u còn trong thùy phổi.

1.4.2. Phẫu thuật điều trị ung thư phổi

Phương pháp PT trong UTP bao gồm cắt phổi điển hình (cắt thùy hoặc cắt 2 thùy phổi và cắt toàn bộ phổi); cắt không điển hình (cắt giới hạn, cắt phổi hình chêm) và cắt rộng trong UTP (cắt phần nhu mô khối u lẫn các cấu trúc bị xâm lấn). Nạo vét hạch triệt để là lấy bỏ tất cả các hạch và tổ chức mỡ quanh hạch.

1.4.3. Hóa trị sau phẫu thuật ung thư phổi

UTPKTBN sau PT triệt căn có tỷ lệ di căn xa cao hơn so với tái phát tại chỗ. Di căn não là hay gặp nhất, sau đó là di căn xương, phổi, gan, tuyến thượng thận. Sau PT triệt căn, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn I là 56- 67%, giai đoạn II: 37- 55% và giai đoạn IIIA là 13%. HT được sử dụng nhằm cải thiện thời gian sống thêm cho BN. Một số yếu tố có ảnh hưởng đến đáp ứng với HT và thời gian sống là chỉ số hoạt động cơ thể, giai đoạn lâm sàng, vị trí di căn...

1.4.4. Xạ trị sau phẫu thuật ung thư phổi

XT được coi là phương pháp điều trị chuẩn đối với UTPKTBN không PT được, nhưng kết quả còn hạn chế. Cũng như PT, XT là mô thức không chế u tại chỗ. Những nghiên cứu về phương thức XT trước mổ cho thấy tỷ lệ sống không cao hơn so với PT đơn thuần, mà lại gây viêm xơ cấu trúc tại chỗ, gây khó khăn cho cuộc mổ. XT sau mổ giúp kiểm soát u tại chỗ nhưng không làm tăng tỷ lệ sống ở các BN được cắt phổi. XT có tác dụng làm giảm triệu chứng và tình trạng di căn đến xương và não.

1.4.5. Kết hợp đa mô thức trong điều trị ung thư phổi

- Hóa trị và xạ trị hỗ trợ trước phẫu thuật:

Tang C. và cs (2017) nghiên cứu 370 BN UTPKTBN (97 BN HT trước PT và 273 BN không HT trước PT) và theo dõi 12,7 tháng (2-36 tháng) thấy tỷ lệ tái phát và di căn là 63,92% (62/97 BN) và 94,87% (259/273 BN) ($p < 0,05$); thời gian sống không bệnh trung bình là 19,46 tháng và 11,34 tháng ($p < 0,001$). Các tác giả cho rằng HT trước PT có thể cải thiện thời gian sống không bệnh nhưng không làm tăng biến chứng sau PT.

- Hóa trị và xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật

Theo Nguyễn Công Minh (2009) kết hợp với HT hoặc/và XT sau mổ mang lại kết quả khả quan với tỷ lệ sống 5 năm của giai đoạn sớm, I và II từ 39% lên 53%; của giai đoạn III từ 0% lên 2%.

Nguyễn Thị Lê (2012) thấy sau điều trị có tỷ lệ lớn BN có chỉ số hoạt động cơ thể ở mức cao. Nhóm PT đơn thuần có 75% BN có chỉ số KPS $\geq 90\%$ tăng 30% số BN so với trước điều trị, nhóm điều trị PT kết hợp HT hỗ trợ hậu phẫu đạt 72% số BN tăng 26%, nhóm HT đơn thuần đạt 33,3% số BN, tăng 22%. Nhóm UTP được HT hỗ trợ sau PT đem lại tỷ lệ sống khả quan hơn nhóm chỉ PT đơn thuần hoặc HT đơn thuần. Trong đó, nhóm được HT hỗ trợ sau PT có tỷ lệ sống cao nhất sau các mốc thời gian theo dõi.

Berry M. F. và cs. (2015) nghiên cứu 2.781 BN UTPKTBN > 65 tuổi sống ít nhất 31 ngày sau PT (HT hỗ trợ sau PT: 784 BN = 28,2%) thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm BN được HT hỗ trợ sau PT (35,8%; CI 95%: 31,9- 39,6) cao hơn so với nhóm không được HT hỗ trợ (28,0%; CI 95%: 25,9- 30,0), ($p = 0,008$). Phân tích hồi quy Cox thấy HT hỗ trợ là yếu tố dự đoán tỷ lệ sống cao với HR = 0,84 (CI 95%: 0,76- 0,92; $p = 0,0002$).

Nghiên cứu của Moutzi D. (2016) cho thấy các yếu tố liên quan đến thời gian sống không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ ở BN UTPKTBN là sút cân $\geq 5\%$, loại MBH, sử dụng một loại thuốc, kết hợp một nhóm thuốc, 01 chu kỳ XT. XT làm tăng thời gian sống không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ ở giai đoạn IIIB ($p= 0,002$) và IV ($p<0,001$). Số lượng di căn xa ở BN giai đoạn IV không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh. Những BN được điều trị bằng platin và taxan có thời gian sống không bệnh dài hơn, tỷ lệ sống toàn bộ cao hơn so với những BN điều trị platinum không có taxan ($p<0,001$). Những BN được kết hợp 3 loại hóa chất có thời gian sống toàn bộ ($682,06 \pm 34,9$ tháng) ($p= 0,023$) và sống không bệnh ($434,93 \pm 26,93$ tháng) ($p= 0,012$) dài hơn những BN sử dụng ít hơn 03 loại hóa chất.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm các BN UTPKTBN giai đoạn II, IIIA được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2009 đến tháng 10/2015 (gồm 81 BN).

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiền cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

- Cỡ mẫu: Được xác định theo công thức:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{pq}{d^2}$$

- n: Cỡ mẫu

- $Z_{\alpha/2}$: chọn hệ số tin cậy Z là 95%, tương ứng $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ với $\alpha = 0,05$).

- p: Theo Nguyễn Thị Lê (2012), tỷ lệ sống toàn bộ sau 1 năm PT+ HT hỗ trợ ở BN UTPKTBN là 94,4%, do vậy, chọn $p=0,9$.

- $q = 1 - p = 0,1$.

- d: Khoảng sai lệch mong muốn sao cho sự biến thiên của kết quả nghiên cứu không quá lớn; chọn $d = 7\%$

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên tính được cỡ mẫu lý thuyết là $n \approx 71$. Thực tế nghiên cứu 81 BN.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

2.2.2.1. Thăm khám lâm sàng

Các BN đều được thăm khám, ghi chép vào mẫu hồ sơ nghiên cứu thống nhất.

2.2.2.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

- Chẩn đoán hình ảnh: XQ phổi thường quy, chụp CLVT, chụp MRI, siêu âm ổ bụng...

- Nội soi phế quản-sinh thiết.

- Chẩn đoán tế bào học.

- Xét nghiệm huyết học, sinh hoá.

- Chẩn đoán MBH: Dựa theo phân loại MBH năm 1999 của hiệp hội Quốc tế nghiên cứu ung thư phổi - IASLC đã được UICC và WHO thống nhất để phân loại MBH ung thư phổi tế bào nhỏ.

2.2.2.3. Chuẩn bị bệnh nhân cho phẫu thuật

- Gây mê bằng ống nội khí quản hai nòng (ống Robert Shaw hoặc ống Carlens) để có thể làm xẹp toàn bộ bên phổi tổn thương.

- Tư thế BN: nằm nghiêng 90° về phía bên phổi lành, kê một gối được cuộn tròn dưới móm xương bả vai, tay bên phổi tổn thương đưa cao lên phía đầu treo vào một giá đỡ nhằm làm giãn rộng các khe liên sườn bên can thiệp.

2.2.2.4. Kỹ thuật mổ và nạo vét hạch

- Đường mổ ngực kinh điển là đường mổ sau bên vào khoang lồng ngực qua khe sườn 5 - 6 .

- PT cắt thùy phổi hoặc cắt một phổi kèm theo vét hạch vùng.

2.2.2.5. Xử lý bệnh phẩm sau phẫu thuật

Bệnh phẩm gồm khối u và các hạch được cố định trong Formol 10%, đúc Farafin, cắt nhuộm Hematoxyclin và Eosin (HE) làm tiêu bản. Một số trường hợp khó xác định typ mô bệnh thì nhuộm HMMD để có chẩn đoán chính xác. Phân loại MBH theo WHO 1999.

2.2.2.6. Hóa trị và xạ trị bổ trợ

- Với nhóm BN ở giai đoạn IIA (T2b,N0)

+ Diện cắt không có tế bào UT (R0) : HT bổ trợ

+ Diện cắt có tế bào UT (R1,R2) Tia xạ + HT bổ trợ

- Với nhóm BN ở giai đoạn IIA (T1ab-T2a, N1), IIB (T3,N0; T2b,N1)

+ Diện cắt không có tế bào UT (R0): HT bổ trợ, khi hạch phá vỡ vỏ: hóa chất+tia xạ

+ Diện cắt có tế bào UT (R1,R2) HXT (tuần tự hoặc đồng thời).

- Với nhóm BN ở giai đoạn IIIA (T1-3,N2 ; T3N1):
 + Diện cắt không có tế bào UT (R0) : HT hỗ trợ, hoặc hóa-xạ trị khi N2

+ Diện cắt có tế bào UT (R1,R2) : hóa-xạ trị đồng thời.

2.2.2.7. Đánh giá kết quả điều trị

Tái khám định kỳ 3 tháng một lần trong năm đầu, 6 tháng một lần trong năm tiếp theo.

2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu

*** Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

- Đặc điểm tuổi, giới, tiền sử nghiện thuốc lá.
- Các triệu chứng lâm sàng bao gồm: đau ngực, ho khan kéo dài, ho ra máu, khó thở, gầy sút cân, sốt nhẹ...
- Sự phân bố giai đoạn bệnh: giai đoạn II, IIIA.
- Chỉ số toàn trạng.

*** Đặc điểm tổn thương bao gồm**

- Vị trí tổn thương: thùy phổi, bên phải, bên trái.
- Kích thước khối u.
- Mức độ xâm lấn của khối u.
- Xác định di căn hạch vùng.

*** Đặc điểm MBH sau mổ: các typ MBH và liên quan với tái phát.**

*** Phương pháp điều trị:**

- Các phương pháp PT: cắt thùy phổi; cắt một lá phổi.
- HT hỗ trợ.
- XT hỗ trợ.

*** Kết quả điều trị:**

- Các biến chứng PT: Không biến chứng; Chảy máu, mổ lại; Rò mỏm phế quản; Nhiễm trùng vết mổ, viêm phổi; Suy hô hấp phải thở máy; mổ lại; Tử vong trong 24h đầu hoặc tử vong trong 1 tháng đầu.
- Tỷ lệ sống, tử vong, tái phát, di căn.

*** Thời gian sống thêm**

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tại các thời điểm 12, 24, 36, 48, 60 và >60 tháng
- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi (≤ 60 tuổi và > 60 tuổi).
- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh (II và IIIA).
- Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh theo typ MBH.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh theo kích thước khối u.
- Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh theo các chặng hạch di căn.
- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo chỉ số toàn trạng.
- Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh.

2.2.4. Xử lý số liệu

- Phương pháp thu thập thông tin:
 - + Trực tiếp khám BN khi họ quay lại khám định kỳ.
 - + Gọi điện thoại hỏi trao đổi trực tiếp với BN hoặc người thân
 - + Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị theo mẫu thư lập sẵn
- Các số liệu nghiên cứu được mã hóa phân tích và xử lý trên máy tính bằng phần mềm SPSS 22.0.
- So sánh các tỷ lệ, các trị số trung bình bằng test χ^2 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Phân tích thời gian sống thêm theo Kaplan – Meier:
- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm: phân tích đơn biến bằng test Log-rank. Phân tích đa biến: hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p = 0,05$).

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều trung tâm nghiên cứu trên thế giới và được áp dụng rộng rãi. Các thông tin về tình trạng bệnh và các thông tin cá nhân khác của BN được giữ bí mật theo yêu cầu của người bệnh.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi và giới

- Tuổi trung bình của các BN là $55,8 \pm 8,3$ (thấp nhất là 28 tuổi và cao nhất là 72 tuổi).
- Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1,0

3.1.2. Tiền sử có liên quan đến ung thư phổi

Phần lớn bệnh nhân ung thư phổi có hút thuốc lá (63,0%), trong đó nam giới có hút thuốc lá chiếm tới 81,0%.

Có 9,9% số bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi mạn tính.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ

- Các triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là ho khạc đờm (84,0%), ho khan kéo dài (79,0%), đau ngực (44,4%), khó thở (44,4%). Tiếp đến là các triệu chứng ho ra máu (30,9%), sút cân (25,9%) và mệt mỏi (23,5%)

- Các triệu chứng chiếm tỷ lệ thấp là đau vai- tay (12,3%), hội chứng cận u (8,6%) và sốt kéo dài (2,5%).

- Tỷ lệ BN không có triệu chứng là 13,6%.

- Đa số BN có chỉ số KPS 90% (64,2%).

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ

* Các xét nghiệm chỉ điểm khối u

- Nồng độ Cyfra: 69,1% BN có nồng độ Cyfra tăng.

- Nồng độ SCC: 12,3% BN có nồng độ SCC tăng.

- Nồng độ CEA: 29,6% BN có nồng độ CEA tăng.

* Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-Quang phổi thấy 100% BN phát hiện thấy khối u; đám mờ trung thất, rốn phổi (69,1%) và có 01 BN (1,2%) xẹp phổi.

- Vị trí u trên CLVT: tỷ lệ BN u phổi bên phải là 64,2% (thùy trên là 25,9%; thùy giữa là 12,3% và thùy dưới là 25,9%) nhiều hơn so với phổi trái: 35,8% (thùy trên là 21,0%; thùy dưới là 14,8%).

- Kích thước khối u trung bình là $4,7 \pm 1,6$ cm (2,3- 10,0 cm). Kích thước khối u từ 3- ≤ 5 chiếm tỷ lệ cao (44,4%), tiếp đến là ≤ 3 cm (28,4%); 5- ≤ 7 cm (21,0%) và > 7 cm (6,2%).

3.2.3. Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản

- 63,2% số BN có hình ảnh nội soi bình thường.

- Các dạng tổn thương gặp trên nội soi là đè ép từ ngoài (21,1%), u lồi vào lòng phế quản (11,8%), thâm nhiễm sùi (7,9%) và u chít hẹp (2,6%).

3.2.4. Đặc điểm mô bệnh học

UTBMT chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%), tiếp đến là UTBMV (23,5%), UTBMTBL (12,3%) và UTBMT-V (4,9%).

Bảng 3.1. Kết quả mô bệnh học.

Phân loại mô bệnh học	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
UTBMT	48	59,3
UTBMV	19	23,5
UTBMTBL	10	12,3
UTBM tuyến- vảy	4	4,9

- UTBMTBL chiếm tỷ lệ cao nhất ở thùy trên phổi trái (40%) và thấp nhất ở thùy giữa phổi phải (10,0%).

- UTBMT-V: có 2/4 trường hợp ở thùy giữa phổi phải.

- UTBMT chiếm tỷ lệ cao ở thùy dưới phổi phải (31,3%) và thùy trên phổi phải (29,2%).

- UTBMV chiếm tỷ lệ cao ở thùy trên phổi trái (36,8%).

Liên quan loại UTP và thùy phổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.5. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn II chiếm tỷ lệ 64,2% và giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ 35,8%.

3.3. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Phương pháp phẫu thuật

- Hầu hết là phẫu thuật cắt thùy phổi (98,8%); có 1/81 trường hợp là cắt phổi bên trái (1,2%).

- Các nhóm hạch được vét nhiều nhất là nhóm hạch số 10 (100,0%), số 7 (50,6%). Các nhóm hạch khác chiếm tỷ lệ thấp (2,5%- 19,8%).

- Tỷ lệ BN được vét hạch chằng N1 là 30,9% và được vét hạch chằng N1 và chằng N2 là 69,1%.

Bảng 3.2. Di căn hạch.

Di căn hạch	Giai đoạn bệnh				Tổng số (n= 81)	
	II (n= 52)		IIIA (n= 29)		Số BN	%
	Số BN	TL (%)	Số BN	TL (%)		
Chưa DC	36	69,2	1	3,4	37	45,6
Hạch N1	16	30,8	6	20,7	22	27,2
N1+N2	0	0	22	75,9	22	27,2
	$p < 0,001$					

Có 45,6% BN chưa có di căn hạch; 27,2% BN di căn hạch N1 và 27,2% BN di căn hạch N1 và N2. Tỷ lệ BN có hạch di căn ở nhóm

UTPKTBN giai đoạn IIIA (96,6%) cao hơn giai đoạn II (30,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3.2. Phương pháp hóa trị và xạ trị

- Số chu kỳ điều trị hóa chất ở bệnh nhân UTPKTBN: Đa số bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ 6 chu kỳ (76,5%); có 23,5% số BN HT hỗ trợ 3- 4 chu kỳ. Tỷ lệ BN được HT hỗ trợ 6 chu kỳ ở giai đoạn II (82,7%) nhiều hơn so với giai đoạn IIIA (65,5%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Xạ trị ở bệnh nhân UTPKTBN: Tỷ lệ BN được xạ trị hỗ trợ là 13,6%. Tỷ lệ BN được XT hỗ trợ ở giai đoạn IIIA (31,0%) nhiều hơn giai đoạn II (3,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Chỉ số toàn trạng trước và sau điều trị: chỉ số KPS = 70% trước điều trị là 0%, sau điều trị là 17,3%. Chỉ số KPS = 80%-90% trước điều trị là 77,8%, sau điều trị là 81,5%. Chỉ số KPS = 100% trước điều trị là 22,2%, sau điều trị là 1,2%.

3.3.2. Một số tác dụng phụ của phác đồ EP

- Độc tính trên hệ tạo huyết: có 8,6% trường hợp giảm lympho (chủ yếu là độ 1: 6,2%). Giảm bạch cầu hạt gặp ở 23,5% trường hợp (chủ yếu là độ 1: 14,8%; độ 3, độ 4 là 2,5% và 3,7%). Giảm huyết sắc tố là 39,5% (chủ yếu là độ 1 và 2: 29,6% và 9,9%). Giảm tiểu cầu là 6,1% trường hợp (độ 1 là 4,9%).

- Độc tính gan: Có 21,0% trường hợp tăng GOT đều là độ 1. Có 25,9% trường hợp tăng GPT đều là độ 1, 2.

- Độc tính thận: Có 13,6% trường hợp tăng ure đều là độ 1, 2. Có 3,7% trường hợp tăng creatinin máu đều là độ 1.

- Độc tính ngoài hệ tạo huyết: Có 72,8% trường hợp buồn nôn, đều là độ 1 và 2. Có 22,2% trường hợp nôn, độ 1 là chủ yếu (17,3%). Có 2,5% trường hợp viêm dạ dày là độ 1.

3.4. KẾT QUẢ SỐNG THÊM

3.4.1. Kết quả điều trị

- Tỷ lệ tái phát và di căn xa là 67,9%. Thời gian tái phát trung bình là $27,9 \pm 14,2$ tháng (2- 60 tháng) [Trung vị: 29,0 tháng]. Tỷ lệ di căn nhiều nhất là di căn não (34,6%), tiếp đến là phổi (17,3%), gan (2,5%), xương (4,9%), não và xương (2,5%), phổi và xương (6,2%).

- Có 13/81 BN (12,3%) còn sống, đều là sống không bệnh. Tỷ lệ tử vong là 71/81 BN (87,7%).

3.5.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống không bệnh

3.5.2.1. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống không bệnh

Bảng 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ.

Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	Số BN tử vong (n= 81)	Tỷ lệ sống thêm (%) ($\bar{X} \pm SE$)
12	11	86,4 ± 3,8
24	24	70,4 ± 5,1
36	40	50,6 ± 5,6
48	62	23,5 ± 4,7
60	69	14,8 ± 3,9
>60	71	11,5 ± 3,7
$\bar{X} \pm SE$	37,1 ± 2,3 (CI 95%: 32,5- 41,7) [trung vị: 37,0]	

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48, 60 và >60 tháng là 86,4%; 70,4%; 50,6%; 23,5%; 14,8% và 11,5%. Thời gian sống thêm toàn bộ là 37,1 ± 2,3 tháng (CI 95%: 32,5- 41,7) [trung vị: 37,0 tháng]

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12, 24 và 36 tháng là 33,2%; 31,7% và 29,9%. Thời gian sống thêm không bệnh là 27,1 ± 3,9 [trung vị: 6,0 tháng].

3.5.2.2. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo giai đoạn bệnh.			
	II (n= 52)		IIIa (n= 29)	
	Số tử vong	$\bar{X} \pm SE$	Số tử vong	$\bar{X} \pm SE$
12	1	98,1 ± 1,9	10	65,5 ± 8,8
24	6	88,5 ± 4,4	18	37,9 ± 9,0
36	15	71,2 ± 6,3	25	13,8 ± 6,4
48	36	30,8 ± 6,4	26	10,3 ± 5,7
60	43	17,3 ± 5,2	-	-
>60	45	12,8 ± 4,8	-	-
$\bar{X} \pm SE$	44,8 ± 2,3 (CI 95%: 40,2- 49,4)		23,3 ± 3,8 (CI 95%: 15,8- 30,8)	
Trung vị	40,0		16,0	
	<0,001			

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của BN UTPKTBN giai đoạn II cao hơn so với giai đoạn IIIA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN UTPKTBN giai đoạn II cao hơn so với các BN giai đoạn IIIA nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.2.3. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học

Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh 12 tháng và 36 tháng của các BN UTBMTBL, UTBMT-V, UTBMT và UTBMV khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.2.4. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch di căn

Bảng 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chặng hạch di căn.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo chặng hạch di căn					
	Chưa (n= 37)		Hạch N1 (n= 22)		Hạch N2 (n= 22)	
	Số BN TV	$\bar{X} \pm SE$	Số BN TV	$\bar{X} \pm SE$	Số BN TV	$\bar{X} \pm SE$
12	1	97,3 $\pm 2,7$	1	95,5 $\pm 4,4$	9	59,1 $\pm 10,5$
24	6	83,8 $\pm 6,1$	3	86,4 $\pm 7,3$	15	31,8 $\pm 9,9$
36	10	73,0 $\pm 7,3$	10	45,5 $\pm 10,6$	18	18,2 $\pm 8,2$
48	24	35,1 $\pm 7,8$	19	13,6 $\pm 7,3$	19	13,6 $\pm 7,3$
60	29	21,6 $\pm 6,8$	21	4,5 $\pm 4,4$	-	-
>60	31	15,1 $\pm 6,2$	-	-	-	-
$\bar{X} \pm SE$	46,1 \pm 2,9		34,7 \pm 2,6		23,8 \pm 4,9	
Trung vị	44,0		36,0		16,0	
p	<0,001					

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của các BN chưa di căn hạch nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 và di căn hạch N1 + N2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN chưa đi căn hạch nhiều hơn so với BN đi căn hạch N1 và đi căn hạch N1 + N2, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.5.2.5. Thời gian sống thêm theo kích thước khối u

Bảng 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo kích thước khối u			
	≤ 5 cm (n= 59)		>5 cm (n= 22)	
	Số tử vong	$\bar{X} \pm SE$	Số tử vong	$\bar{X} \pm SE$
12	5	91,5 \pm 3,6	6	72,7 \pm 9,5
24	12	79,7 \pm 5,2	12	45,5 \pm 10,6
36	27	54,2 \pm 6,5	13	40,9 \pm 10,5
48	43	27,1 \pm 5,8	19	13,6 \pm 7,3
60	48	18,6 \pm 5,1	21	4,5 \pm 4,4
>60	50	14,4 \pm 4,7	-	-
$\bar{X} \pm SE$	40,9 \pm 2,6 (CI 95%: 35,7- 46,1)		26,2 \pm 3,7 (CI 95%: 18,8- 33,5)	
Trung vị	38,0		17,0	
	$<0,01$			

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng của các BN có kích thước khối u ≤ 5 cm cao hơn so với nhóm có kích thước khối u >5 cm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN có kích thước khối u ≤ 5 cm không khác biệt so với nhóm có kích thước khối u >5 cm ($p>0,05$).

3.5.2.6. Thời gian sống thêm theo tuổi

Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh 12, 24 tháng của các BN <60 tuổi cao hơn so với nhóm ≥ 60 tuổi, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.5.2.7. Thời gian sống thêm theo chỉ số Karnofski

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 36, 48, 60 và >60 tháng của các BN có chỉ số Karnofski 100% cao hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh của các BN có chỉ số Karnofski 100% cao hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofski.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo chỉ số Karnofski			
	80- 90% (n= 63)		100% (n= 18)	
	Số tử vong	$\bar{X} \pm SE$	Số tử vong	$\bar{X} \pm SE$
12	8	87,3 ± 4,2	3	83,3 ± 8,8
24	21	66,7 ± 5,9	-	-
36	36	42,9 ± 6,2	4	77,8 ± 9,8
48	52	17,5 ± 4,8	10	44,4 ± 11,7
60	56	11,1 ± 4,0	13	27,8 ± 10,6
>60	57	9,5 ± 3,7	14	18,5 ± 10,3
$\bar{X} \pm SE$	34,5 ± 2,5		46,1 ± 5,1	
Trung vị	34,0		41,0	
	<0,05			

3.5.2.8. Yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

Phân tích đa biến thấy chỉ số Karnofski, kích thước khối u và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ($p < 0,05 - 0,01$).

Chương 4: BÀN LUẬN**4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU****4.1.1. Đặc điểm tuổi và giới**

- Qua nghiên cứu thấy tuổi trung bình của các BN là $55,8 \pm 8,3$ (28- 72 tuổi). Tỷ lệ BN trên 40 tuổi là 98,8%. Nhóm tuổi mắc nhiều nhất là 50- 59 tuổi (37,0%), tiếp theo là trên 60 tuổi (35,8%) và 40- 49 tuổi (25,9%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Thị Huyền Sâm (2012): $58,91 \pm 7,39$ tuổi; Nguyễn Việt Hà và cs. (2013): $58,9 \pm 6,4$ tuổi; Cung Văn Công (2015): $56,8 \pm 10,7$ tuổi; Nguyễn Khắc Kiểm (2016): $56,2 \pm 8,59$ tuổi

- Nam giới chiếm tỷ lệ 77,8% nhiều hơn so với nữ giới (22,2%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1,0. Nhận xét này cũng phù hợp với nghiên cứu của: Nguyễn Thị Lê (2012): 5,1/1,0; Lê Thị Huyền Sâm (2012): 2,54/1,0; Tạ Bá Thắng và cs. (2012): 3,48/1,0; Cung Văn Công (2015): 4,64/1,0 và Nguyễn Khắc Kiểm (2016): 4,0/1,0.

4.1.2. Tiền sử hút thuốc lá

Thuốc lá không những là yếu tố nguy cơ gây UTP mà còn ảnh hưởng đến tiên lượng cũng như làm giảm hiệu quả của HT. Qua nghiên cứu thấy phần lớn BN UTP có hút thuốc lá (63,0%), trong đó nam giới có hút thuốc lá chiếm tới 81,0% cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Kết quả nghiên cứu các triệu chứng cơ năng thường gặp cũng phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu.

Bảng 4.1. Tần suất triệu chứng UTP trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Tần suất các triệu chứng (%)					
	Đau ngực	Ho khan	Ho ra máu	Khó thở	Sút cân	Tình cờ
Bùi Chí Việt (2010)	43,5	25,5	10,7			6,56
Nguyễn V. Long (2010)	75,5	72,0	38,0	36,0	40,7	88,0
Nguyễn K. Kiên (2016)	56,4	52,8	19,5	9,6	13,1	15,2
Kết quả ng. cứu (2017)	44,4	79,0	30,9	44,4	25,9	13,6

4.2.2. Đặc điểm các chỉ dấu khối u

Có 69,1% BN có nồng độ Cyfra tăng; 12,3% BN có nồng độ SCC tăng và 29,6% BN có nồng độ CEA tăng; tương tự nghiên cứu của Bùi Công Toàn: 76% BN có CEA > 5ng/ml.

4.2.3. Vị trí tổn thương

Vị trí u phổi tương tự một số kết quả nghiên cứu khác.

Bảng 4.2. Vị trí khối u trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Phổi phải (%)	Phổi trái (%)
Ngô Thế Quân và cs. (2007)	66,7	33,3
Lê Thu Hà (2009)	64,4	35,6
Nguyễn Công Minh (2009)	60,0	40,0
Bùi Trí Việt (2010)	63,9	36,1
Tạ Bá Thắng và cs. (2012)	58,0	42,0
Hoàng Thị Hương (2013)	65,0	35,0
Nguyễn Khắc Kiên (2016)	59,6	40,4
Kết quả nghiên cứu (2017)	64,2	35,8

4.2.4. Kích thước khối u

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khối u có kích thước từ 3- 5 cm (44,4%) và ≤ 3 cm (28,4%) cũng tương tự kết quả của Nguyễn Khắc Kiểm (2016): kích thước trung bình của khối u là $46,5 \pm 19,9$ mm (15- 110 mm). Những khối u ở giai đoạn sớm ≤ 30 mm gồm T1 và T2a chiếm tỷ lệ 32,3%, khối u có >30 mm chiếm tỷ lệ cao 67,7%. Thành Ngọc Tiên (2015) nghiên cứu hình ảnh CLVT của 64 BN UTP thấy kích thước khối u trung bình $4,6 \pm 2,9$ cm.

4.2.5. Hình ảnh tổn thương khi nội soi phế quản

Các dạng tổn thương gặp trên nội soi là đè ép từ ngoài (21,1%), u lồi vào lòng phế quản (11,8%), thâm nhiễm sùi (7,9%) và u chít hẹp (2,6%). Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Hoàng Thị Hương (2013) NSPQ ở 91 BN UTP ≥ 60 tuổi thấy u chít hẹp chiếm tỷ lệ cao nhất (24,6%), tiếp đến là thâm nhiễm sùi (17,4%). Các tổn thương được ghi nhận nhiều nhất ở phần dưới phổi trái (15%) và phần trên phổi phải (13,1%); ít gặp nhất ở phần gốc ở cả 2 phổi (3,3%).

4.2.6. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 4.3. Phân loại mô học ung thư phổi ở một số nghiên cứu.

Tác giả	Phân loại mô học (%)			
	UT BMT	UT BMV	UTBM TBL	UTB T-V
Treat (2010)	48,9	17,8	4,0	29,3
Tô Kiều Dung (1995)	31,3	29,1	23,4	6,8
Bùi Chí Việt (2010)	54,1	22,1	12,3	11,5
Lê Thị Huyền Sâm (2012)	38,8	22,4	7,5	31,3
Kết quả nghiên cứu (2017)	59,3	23,5	12,3	4,9

4.2.7. Giai đoạn bệnh và mức độ xâm lấn

Bảng 4.4. So sánh giai đoạn lâm sàng với một số nghiên cứu.

Tác giả	Giai đoạn				
	I	II	IIIA	IIIB	IV
Tô Kiều Dung (1995)	5,9	29	65,1	10,0	
Nguyễn Hoài Nam	3,3	41,6	55,1		
Bùi Chí Việt (2010)	34,4	34,4	31,2		
Nguyễn Việt Long (2010)			42,0	58,0	
Kết quả nghiên cứu (2017)		64,2	35,8		

4.3. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Phương pháp phẫu thuật

Bảng 4.5. Phương pháp phẫu thuật UTP trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Phương pháp PT			
	Cắt thùy phổi	Cắt phổi	PTNS	Thăm dò
Chung Giang Đông (2007)	85,4	2,1	3,2	8,5
Bùi Chí Viêt (2003)	88,7	11,3		
Nguyễn Thị Lê (2012)	96,6	3,4		
Shirvani S. M. (2014)	79,3	16,5		
Kết quả nghiên cứu (2017)	98,8	1,2		

4.3.2. Hóa trị bổ trợ

Bảng 4.6. Số chu kỳ điều trị trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Phác đồ	Số chu kỳ điều trị	
		3 chu kỳ	6 chu kỳ
Lê Thu Hà (2009)	Paclitaxel-Carboplatin	26,7%	73,3%
Lê T. H. Sâm (2012)	Paclitaxel-Carboplatin		59,7%
Lê Tuấn Anh (2015)	Paclitaxel-Carboplatin		91,7%
Kết quả (2017)	Cisplatin- Etoposid	25,0	75,0%

4.3.3. Xạ trị bổ trợ

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN được xạ trị bổ trợ là 13,6%. Tỷ lệ BN được XT bổ trợ ở giai đoạn IIIA (31,0%) nhiều hơn giai đoạn II (3,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này tương tự nghiên cứu của Lê Tuấn Anh (2015) ở các BN UTPKTBN giai đoạn III (IIIA: 56,7%; IIIB: 43,3% giai đoạn IIIB) thấy 93,3% nhận đủ liều XT 60Gy trong 30 phân liều.

4.3.4. Chỉ số thể trạng của bệnh nhân sau hóa xạ trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số KPS = 70% trước điều trị là 0%, sau điều trị là 17,3%. Chỉ số KPS = 80%-90% trước điều trị là 77,8%, sau điều trị là 81,5%. Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Lê (2012) thấy sau điều trị có tỷ lệ lớn BN có chỉ số hoạt động cơ thể ở mức cao. Nhóm PT đơn thuần có 75% BN có chỉ số KPS $\geq 90\%$ tăng 30% số BN so với trước điều trị, nhóm PT + HT bổ trợ hậu phẫu đạt 72% số BN tăng 26%, nhóm HT đơn thuần tăng 22% số BN đạt 33,3%.

4.3.5. Tác dụng phụ của phác đồ EP

Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính của phác đồ EP ở mức độ nhẹ. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Võ Văn Xuân khi đánh giá tác dụng phụ của phác đồ EP/XT, độc tính hạ bạch cầu của phác đồ EP/XT chiếm 53,3%; trong đó: Độ 1 và 2 là 48,9% và độ 3 và 4 là 4,4%. Thiếu máu 64,4% với tỷ lệ Hb < 12 g/l. Độc tính gan: tăng men gan (AST và ALT) > 40 U/l với tỷ lệ 47,8%. Độc tính trên thận: tăng Ure máu với tỷ lệ 10,0% và tăng Creatinin là 15,3%.

4.4. TÁI PHÁT VÀ THỜI GIAN SỐNG THÊM

4.4.1. Tỷ lệ tái phát

Qua nghiên cứu thấy Thời gian tái phát trung bình là $27,9 \pm 14,2$ tháng [Trung vị: 29,0 tháng]. Tỷ lệ di căn nhiều nhất là di căn não (34,6%), tiếp đến là phổi (17,3%), gan (2,5%), xương (4,9%), não và xương (2,5%), phổi và xương (6,2%). Tỷ lệ di căn trong nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Son C. và cs. (2013) ở 632 BN UTPKPTBN thấy 12,8% có di căn. Trong đó, 33 BN (40,8%) có di căn sớm > 6 tháng trước khi chẩn đoán UTP; 18 BN (22,2%) được chẩn đoán di căn đồng thời với UTP (6 tháng trước hoặc sau chẩn đoán UTPKPTBN) và 30 BN (37,0%) được chẩn đoán di căn muộn (sau 6 tháng chẩn đoán UTPKPTBN). Khối di căn thứ hai thường xảy ra sau 2- 5 năm (39,4% ở nhóm di căn sớm và 36,7% ở nhóm di căn muộn). Di căn đầu tiên thường là ung thư dạ dày (25,0%), tiếp theo là ung thư đại trực tràng (19,0%) và tuyến giáp (10,7%).

4.4.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của các BN UTPKPTBN trong 1 năm và 3 năm của chúng tôi tương tự các nghiên cứu khác.

Bảng 4.7. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của BN UTPKPTBN.

Tác giả		% sống thêm toàn bộ			
		1 năm	2 năm	3 năm	5 năm
Cù Xuân Thanh (2002) (I- III)		54,4	45,6		
Lê Sỹ Sâm (2007) (giai đoạn IIIA)		77,4	60,8	44,2	
Nguyễn Thị Lê (2012) (giai đoạn I- III)	PT đơn thuần	87,5	8,4		
	PT+ HT hỗ trợ	90,6	17,8		
	HT đơn thuần	59,4	0		
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) (I- IIIA)		89,0	73,0	67,0	
Kết quả nghiên cứu (2017) (II, IIIA)		86,4	70,4	50,6	14,8

4.5. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM

4.5.1. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh

Qua nghiên cứu thấy thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của BN UTPKTBN giai đoạn II cao hơn so với giai đoạn IIIA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN UTPKTBN giai đoạn II cao hơn so với các BN giai đoạn IIIA nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Điều này tương tự nghiên cứu của Strand T. E. và cs. (2006) ở 3.211 BN UTP đã PT (1993- 1999) thấy tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 46,4% (giai đoạn I: 58,4%; giai đoạn II: 28,4%; giai đoạn IIIa: 15,1%; IIIb: 24,1% và giai đoạn IV là 21,1%). Liang W. và cs. (2013) nghiên cứu 5853 BN UTPKTBN giai đoạn I- III thấy tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 81,9% ở giai đoạn IA, 71,6% ở giai đoạn IB, 55,0% ở giai đoạn IIA, 45,2% ở giai đoạn IIB, 34,9% ở giai đoạn IIIA và 23,3% ở giai đoạn IIIB ($p < 0,001$).

4.5.2. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học

Bảng 4.8. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo mô bệnh học

Tác giả	Mô bệnh học		
	UTBMT	UTBMV	UTBMTBL
Cù Xuân Thanh (2002)	61,3	36,0	54,5
Nguyễn Khắc Kiểm (2016)	71,0	61,0	67,0
Kết quả nghiên cứu	54,2	47,4	50,0

4.5.3. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch di căn

Qua nghiên cứu thấy thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của các BN chưa di căn hạch nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 và di căn hạch N1 + N2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN chưa di căn hạch nhiều hơn so với BN di căn hạch N1 và di căn hạch N1 + N2, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Lê Sỹ Sâm và cs. (2007) hồi cứu các BN UTP được PT cắt phổi thấy nhóm hoàn toàn không có di căn hạch (30 BN) và nhóm có di căn hạch không phân biệt hạch N1 hay hạch N2 (50 BN) có tỷ lệ sống 1 năm lần lượt là 88,6% và 70,5%; sống 2 năm là 72,4% và 52,8%.

Kiểm định về biến số di căn hạch có $p = 0,03$ và $p = 0,019$. Zhang Z. và cs. (2016) phân tích đa biến thấy nam giới ($p = 0,020$), triệu chứng lâm sàng ($p = 0,017$), và di căn hạch bạch huyết ($p < 0,001$) là những yếu tố dự đoán độc lập.

4.5.4. Thời gian sống thêm theo kích thước khối u

Qua nghiên cứu thấy thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng của các BN có kích thước khối u ≤ 5 cm cao hơn so với nhóm có kích thước khối u > 5 cm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN có kích thước khối u ≤ 5 cm không khác biệt so với nhóm có kích thước khối u > 5 cm ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với nhận xét của Lê Sỹ Sâm và cs. (2007): nghiên cứu 117 BN UTP được PT cắt phổi thấy khả năng sống 1 năm giảm dần khi kích thước khối u tăng dần. So sánh hai loại kích thước u < 30 mm và > 30 mm cũng thấy mối liên quan giữa kích thước u và tỷ lệ sống là không chặt chẽ (LogRank $p = 0,691$). Zhang Y. và cs. (2016) nghiên cứu 2.260 BN UTPKTBN (N0M0) thấy kích thước khối u có liên quan đến tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm: kích thước khối u ở T1a (0-10 mm), T1b (11-20 mm), T1c (21-30 mm), T2a (31-40 mm), T2b (41-50 mm), T3 (51-70 mm), và T4 (> 70 mm) lần lượt là 77,8%, 74,1%, 68,2%, 64,5%, 58,7%, 53,2% và 57,3%.

4.5.5. Thời gian sống thêm theo tuổi

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh của các BN < 60 tuổi cao hơn so với nhóm ≥ 60 tuổi, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cũng tương tự nghiên cứu của Gao Y. và cs. (2015) ở 165 BN UTPKTBN (giai đoạn IIIA-IIIB) HXT đồng thời hoặc XT thấy tỷ lệ HXT đồng thời ở nhóm ≥ 70 tuổi (34/73) không khác biệt so với nhóm < 70 tuổi (47/92), ($p > 0,05$). Tỷ lệ UTBM ở nhóm < 70 tuổi nhiều hơn so với nhóm ≥ 70 tuổi. Tỷ lệ UTBMV ở nhóm ≥ 70 tuổi nhiều hơn nhóm < 70 tuổi ($p < 0,05$). Theo dõi 20,5 tháng thấy tỷ lệ sống toàn bộ 1 năm đối với nhóm ≥ 70 tuổi và < 70 tuổi là 49,3% và 40,2% ($p = 0,243$). Tỷ lệ sống toàn bộ hai năm là 20,5% và 16,3% ($p = 0,483$). Tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm là 9,6% và 9,8% ($p = 0,967$). Phân tích đơn biến không thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ sống toàn bộ và độc tính liên quan đến HXT ($p > 0,05$). Tuổi không phải là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong ở BN UTPKTBN.

4.5.6. Thời gian sống thêm theo chỉ số Karnofski

Bảng 4.9. Liên quan chỉ số toàn trạng với tỷ lệ và thời gian sống thêm

Tác giả	Chỉ số KPS (%)	Sống thêm toàn bộ		p
		Tỷ lệ sống 1 năm (%)	Thời gian sống (tháng)	
Lê Thị Huyền Sâm (2012)	<80	0	8,1	<0,01
	≥80	41,9	12,5	
Phạm Văn Thái (2015)	<80	47,3	11,1	<0,001
	≥80	73,1	22,6	
Kết quả nghiên cứu (2017)	80-90	87,3 ± 4,2	34,5 ± 2,5	<0,05
	100	83,3 ± 8,8	46,1 ± 5,1	

KẾT LUẬN

Qua phân tích và theo dõi 81 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA được phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA

- Tuổi trung bình của các bệnh nhân $55,8 \pm 8,3$ (28- 72 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1,0. Các triệu chứng cơ năng thường gặp là ho khạc đờm (84,0%), ho khan kéo dài (79,0%), đau ngực (44,4%), khó thở (44,4%), ho ra máu (30,9%), sút cân (25,9%) và mệt mỏi (23,5%)

- Chụp cắt lớp vi tính thấy u rõ (100%); 60,5% thấy hạch trung thất, tổn thương đồng đặc nhu mô, xâm nhập thành ngực và xẹp phổi chiếm tỷ lệ thấp (1,2%- 2,5%). Kích thước khối u trung bình là $4,7 \pm 1,6$ cm (2,3-10,0 cm). Kích thước khối u từ 3- ≤5 chiếm tỷ lệ cao (44,4%), tiếp đến là ≤3 cm (28,4%); 5- ≤7 cm (21,0%) và >7 cm (6,2%).

- Tỷ lệ u phổi phải (64,2%) nhiều hơn so với phổi trái (35,8%). Giai đoạn II chiếm tỷ lệ 64,2% và giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ 35,8%.

- Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%), tiếp đến là ung thư biểu mô vảy (23,5%), ung thư tế bào lớn (12,3%) và ung thư biểu mô tuyến- vảy (4,9%).

2. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA bằng phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48, 60 và >60 tháng là 86,4%; 70,4%; 50,6%; 23,5%; 14,8% và 11,5%. Tỷ lệ sống thêm

không bệnh 12, 24 và 36 tháng là 33,2%; 31,7% và 29,9%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $37,1 \pm 2,3$ tháng [trung vị: 37,0 tháng] và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $27,1 \pm 3,9$, [trung vị: 6,0 tháng].

- Giai đoạn bệnh, kích thước khối u, di căn hạch và chỉ số Karnofski là những yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm toàn bộ ($p < 0,05 - 0,001$).

+ Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 tháng của nhóm ung thư phổi giai đoạn II ($44,8 \pm 2,3$ tháng và 98,1%; 88,5%; 71,2%; 30,8%) nhiều hơn so với giai đoạn IIIa ($23,3 \pm 3,8$ tháng và 65,5%; 37,9%; 13,8%; 10,3%), $p < 0,001$.

+ Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48, 60 tháng của nhóm có kích thước khối u ≤ 5 cm ($40,9 \pm 2,6$ tháng và 91,5%; 79,7%; 54,2%; 27,1%; 18,6%) nhiều hơn so với nhóm có kích thước khối u > 5 cm ($26,2 \pm 3,7$ tháng và 72,7%; 45,5%; 40,9%; 13,6%; 4,5%), $p < 0,01$.

+ Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của nhóm chưa di căn hạch ($46,1 \pm 2,9$ tháng và 97,3%; 83,8%; 73,0%; 35,1%) nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 ($34,7 \pm 2,6$ tháng và 95,5%; 86,4%; 45,5%; 13,6%) và di căn hạch N1 + N2 ($23,8 \pm 4,9$ tháng và 59,1%; 31,8%; 18,2%; 13,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

+ Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 36, 48, 60 và > 60 tháng của nhóm có chỉ số Karnofski 100% ($46,1 \pm 5,1$ tháng và 77,8%; 44,4%; 27,8%; 18,5%) cao hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80-90% ($34,5 \pm 2,5$ tháng và 42,9%; 17,5%; 11,1%; 9,5%).

KIẾN NGHỊ

1. Cần phát hiện sớm, chẩn đoán sớm khi bệnh còn ở giai đoạn khu trú.
2. Áp dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán chính xác giai đoạn ung thư phổi.
3. Nên điều trị phối hợp phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật đối với UTPKTBN giai đoạn II và IIIA.

MINISTRY OF EDUCATION
AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



PHAN LE THANG

**STUDY ON TREATMENT RESULTS OF
NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT STAGES II,
IIIA WITH COMBINATION OF RADICAL SURGERY
AND POST-OPERATIVE COMPLEMENTARY CHEMO-
RADIOTHERAPY**

Major : Cancer

Serial number : 62720149

ABSTRACT OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI - 2017

**THE STUDY COMPLETED AT:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Scientific Advisor:

Prof. Dr. Nguyen Ba Duc

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis shall be presented to instructional-level Dissertation Appraisal Committee summoned at Hanoi Medical University.

At the time ofhours date month year

The thesis could be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University

PUBLISHED WORKS RELATED TO THE THESIS

1. Phan Le Thang, Nguyen Ba Duc (2010). Evaluation of group-categorized nodal metastasis in primary non-small cell right lung cancer at stages I-III A), *Vietnam Cancer Studies Journal*, Issue 1, 256-260.
2. Phan Le Thang, Nguyen Ba Duc (2014), Evaluation of group-categorized nodal metastasis in primary non-small cell lung cancer at stages I-III A, *Vietnam Cancer Studies Journal*, Issue 2, 268- 272.

PREFACE

1. Justification for topic selection:

Lung cancer is the top cancer disease in the world, and the leading cause of cancer deaths, especially in male patients. Based on the histopathological features, lung cancer is divided into two main groups: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, in which non-small cell lung cancer accounts for 80-85%.

There are various clinical manifestations of lung cancer, but the early stages of lung cancer often evolve silently and secretly. As clinical manifestations appear, most of patients are at advanced stage. Hence, the majority of patients are hospitalized at the stage impossible for surgery, which significantly affects the prognosis and treatment results. According to Zappa C. et al. (2016), more than half of lung cancer patients died in the first year after diagnosis, and rate of the overall 5-year survival was <18%. In additional, Mourtzi D. et al. (2016) found that about 60% of non-small cell lung cancer patients were diagnosed at advanced stage.

Treatment classically includes surgery where the tumor is localized, chemotherapy for patients with metastases, and radiotherapy to prevent tumor development in cases where surgery is impossible. The primary method of treatment for lung cancer patients at advanced stage is a combination of chemotherapy and radiotherapy, which results in better outcomes than chemotherapy alone. Currently, treatments for non-small cell lung cancer are multi-paradigm, combining surgery, radiation and chemotherapy. For patients who are eligible for surgery (performance status, heart disease, cardiovascular disease, liver failure, kidney failure, etc. At stages III or IV or patients who do not agree to have surgery), surgery is the primary method. Radiation, and chemotherapy can be complementary treatments before or after surgery.

Combination of complementary radiotherapy after lung cancer surgery has been widely applied in K Hospital (Vietnam National Cancer Hospital) as well as cancer centers around the world. In Vietnam, there are not many studies on the results of such method.

2. Objectives of the thesis:

- 1. Describe the clinical and histopathological features of non-small cell lung cancer.*
- 2. Evaluate treatment results of non-small cell lung cancer at stages II and IIIA with combination of radical surgery and post-operative complementary chemo-radiotherapy.*

3. Contributions of the thesis:

Studying 81 patients with non-small cell lung cancer at stages II and IIIA found that adenocarcinoma accounted for the highest rate (59.3%), followed by squamous cell carcinoma (23.5%), Large cell carcinomas (12.3%) and adenocarcinomas (4.9%).

Radical surgery and post-operative complementary chemo-radiotherapy have prolonged patients' life. The rates of overall survival of 12, 24, 36, 48, 60 and >60 months are 86.4%, 70.4%, 50.6%, 23.5%, 14.8% and 11.5%, respectively. The rates of 12, 24 and 36-month progression-free survival are 33.2%, 31.7% and 29.9%, respectively. Overall survival period is 37.1 ± 2.3 months [median: 37.0 months] and progression-free survival period is 27.1 ± 3.9 months [median: 6.0 months], on average. Factors of disease stage, tumor size, lymph node metastasis and Karnofski index are prognostic factors related to overall survival.

4. Structure of the Thesis:

Thesis consists of 137 pages, with 4 main chapters including Preface: 2 pages; Chapter 1 (Overview): 36 pages; Chapter 2 (Subjects and Methodology): 17 pages; Chapter 3 (Study Results): 41 pages; Chapter 4 (Discussion): 38 pages; Conclusions and Recommendations: 3 pages.

The thesis has 58 tables, 16 graphs, 1 diagram, 140 references (60 documents in Vietnamese, and 80 documents in English).

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS RELATED TO LUNG CANCER

1.1.1. Epidemiology of lung cancer in the world and in Vietnam

Every year, there are about 11 million new cases of cancer in the world. The world top cancer disease in men is lung cancer (LC), stomach, colon-rectum, prostate, liver. While cancer diseases in females are breast, colorectal, cervix, stomach and lung.

Lee J.G. et al. (2012) studied 2,076 patients with non-small cell lung cancer (1990- 2009) and found out that the percentage of female patients, adenocarcinomas, cancer at stage I, and rates of lobectomy increased; while the proportion of male patients, squamous cell carcinoma (SCC), cancer at stage IIIA and the rate of patients with lung removal decreased. The overall 5-year survival increased from 31.9%

(1990-1994) to 43.6% (1995-1999), 51.3% (2000-2004) and 69.7% (2005- 2009) ($p < 0.001$).

In Vietnam, according to cancer records, men with lung cancer have the highest rates in Hanoi and second in Ho Chi Minh City. The incidence of lung cancer among women in Hanoi is lower than in Ho Chi Minh City.

1.1.2. Risk factors related to lung cancer (LC)

- Cigarettes: 90% of LC patients smoke cigarettes.
- Age: In both sexes, the incidence of LC begins to increase in the age group of 40. Most LC patients are diagnosed at the ages of 35 to 75, with the peak between the ages of 55 and 65.
- Gender: male/female ratio is about 6:1. However, the incidence of LC in men is on the downward trend, while that of women tends to increase.
- Non-cigarette related carcinogens are referred to as arsenic, asbestos, chloromethyl methyl ether ...
- Chronic lung diseases: calcific nodules, old scars, tuberculosis, chronic bronchitis with epidermal dysplasia.
- Genes: Transformed genes are p53 and many other genes like KRAS, EGFR, Her2/NEU, etc...

1.2. CLINICAL FEATURES OF LUNG CANCER

1.2.1. Preclinical stage

The preclinical stage usually lasts two thirds of the disease time. Approximately 5-15% of patients are diagnosed during this stage due to routine health checkup or due to another illness.

1.2.2. Clinical stage

Clinical manifestations of lung cancer are divided into three main groups:

- Respiratory symptoms: cough, chest pain, dyspnea, acute bronchiolitis syndrome...
- Systemic symptoms: systemic symptoms (fatigue, fever, anorexia, unexplained weight loss) and parietal syndrome (Cushing's syndrome, hypercalcaemia, Pierre-Marie syndrome ...).
- Symptoms of cancer with localized spread and distant metastasis: Pneural effusion, Pericardial effusion; pressure on the upper vena cava, pressure on nerves ...

1.3. SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF LUNG CANCER

1.3.1. Diagnostic imaging techniques

Diagnostic imaging techniques include routine X-ray pulmonary tuberculosis, computerized tomography, contrast-enhanced

bronchodilator, magnetic resonance imaging, Positron emission tomography (PET) and FDG PET, Bronchoscopy, thoracic chest biopsy, endoscopic endoscopy and chest endoscopy.

1.3.2. Biological indicators test

There are 3 major tumor markers: Cyfra 21-1 is the best indicator for diagnostic evaluation of non-small cell lung cancer, CEA is responsible for supplementing information for Cyfra 21-1 to diagnose adenocarcinoma, Squamous cell carcinoma (SCC) is to supplement for Cyfra 21-1 in diagnosing Squamous cell carcinoma.

1.3.3. Diagnosis of cells and histopathology

Cytological diagnosis is a simple method of diagnosing lung cancer, but less valuable because it does not provide histopathological classification. Diagnosing histopathology is a golden standard in diagnosis of lung cancer, also serves as the base to predict disease and determine the most effective treatment.

1.3.4. Periodical diagnosis according to TNM (Tumor Node Metastasis)

Survival rate is closely related to the stage of cancer. The more accurately the staging of cancer is based on the TNM classification system, the more effective the method of treatment is, the better the survival rate is.

1.4. LUNG CANCER TREATMENT METHODS

1.4.1. Treatments for lung cancer by disease stage

At the early stage (I, II) and early stage of the IIIA (T3N1): lymph node dissection is the optimal treatment for the correct stage. Intraperitoneal delivery is always the selected method when tumors are present in the lungs.

1.4.2. Surgical treatment for lung cancer

Surgical methods in LC include typical lung excision (lobectomy or lung biopsy and whole lung excision); Atypical excision (limited removal, mesothelioma) and extensive excision in LC (removal of cutaneous parenchymal tumors and invasive structures). Thorough lymphadenectomy is the removal of all nodes and organizing fat around the lymph nodes.

1.4.3. Chemotherapy after lung cancer surgery

Non-small cell lung cancer (NSCLC) after radical surgery has a higher rate of metastasis than on-site relapse. Brain metastases are the most common, followed by bone metastases, lungs, liver, adrenal glands. After radical surgery, the survival rate for the first 5 years is 56-67% at stage I, 37-55% at stage II, and 13% at stage IIIA.

Chemotherapy is applied to improve patient's survival. Some factors that affect the response to chemotherapy and survival are the performance status, clinical stage, metastatic location ...

1.4.4. Radiation therapy after lung cancer surgery

Radiation therapy is considered the standard treatment for non-surgical NSCLC, but the results are limited. As with surgery, radiation therapy is the local control of tumors. Studies on preoperative radiotherapy showed that survival rate was not significantly higher than those with surgery alone, while it caused local fibrosis, making it difficult to perform surgery. Post-operative radiotherapy helps to control tumors locally but does not increase survival in patients with lung excision. Radiation therapy reduces symptoms and metastases to bone and brain.

1.4.5. Combination of multiple methods in the treatment of lung cancer

- Pre-operative chemotherapy and radiotherapy:

Tang C. et al. (2017) studied 370 NSCLC patients (97 preoperative chemotherapy patients and 273 non-preoperative chemotherapy patients) and 12.7-month follow-up (2-36 months) showed rates of relapses and metastases were 63.92% (62/97 patients) and 94.87% (259/273 patients) ($p < 0.05$); the average progression-free survival were 19.46 months and 11.34 months ($p < 0.001$). The authors suggested that preoperative chemotherapy may improve progression-free survival but not increase postoperative complications.

- Post-operative chemotherapy and radiotherapy

According to Nguyen Cong Minh (2009), with combination of postoperative chemotherapy and/or radiotherapy, the results showed that survival rates in the first 5 years of survival were 39% and 53% at stages I and II, respectively, and at stage III from 0% to 2%.

Nguyen Thi Le (2012) found that after treatment, major percentage of patients had high levels of performance status. The surgical groups alone had 75% of patients with a KPS index $\geq 90\%$, an increase of 30% compared to pre-treatment, followed by post-operative chemotherapy (72%), an increase of 26%, the chemotherapy group achieved 33.3% of the patients, an increase of 22%. The lung cancer patients who received postoperative chemotherapy had better survival rate than either mere surgery or chemotherapy alone. In particular, the group receiving postoperative chemotherapy had the highest survival rate after the follow-up period.

Berry M. F. et al. (2015) studied 2,781 NSCLC patients >65 years of age who survived at least 31 days after surgery (postoperative chemotherapy: 784 patients = 28.2%). Postoperative support (35.8% CI 95%: 31.9- 39.6) was higher than non-chemotherapy (28.0%: CI 95%; 25.9-30.0), (p= 0.008). Cox regression analysis showed that complementary chemotherapy was a high survival factor predictor with HR = 0.84 (CI 95%: 0.76- 0.92; p= 0.0002).

The study by Mourtzi D. (2016) showed that factors related to progression-free survival and overall survival in NSCLC patients were weight loss $\geq 5\%$, Histopathology type, use of one drug, a combination of group of drugs, one cycle of radiation therapy. Radiotherapy increased the progression-free survival and overall survival at stage IIIB (p=0.002) and IV (p<0.001). The distant metastases in patients at stage IV did not affect overall survival and progression-free survival. Patients treated with platinum and taxan had a longer progression-free life, with a higher overall survival rate than those without platinum (p < 0.001). Patients were combined 3 chemicals with a total survival time (682.06 \pm 34.9 months) (p= 0.023) and progression-free survival (434.93 \pm 26.93 months) (p= 0.012). It is longer than patients who use less than three chemicals.

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. STUDY SUBJECTS

Patients with NSCLC at stages II and IIIA were treated at K Hospital from January 2009 to October 2015 (total 81 patients).

2.2. METHODOLOGY

2.2.1. Study design and sample size:

- Study design: prospective study of clinical intervention.
- Sample size: Defined according to the formula below:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{pq}{d^2}$$

- n: sample size
- $Z_{\alpha/2}$: Select the Z factor of confidence is 95%, respectively $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ with $\alpha = 0,05$.
- p: According to Nguyen Thi Le (2012), total survival after 1 year of surgery + complementary chemotherapy in NSCLC patients was 94.4%, so p= 0.9 is selected.
- q = 1 - p = 0,1.

- d: The expected variance of the variability of the results is not so high; $d = 7\%$ is selected

The formula to calculate the sample size on the theoretical sample size is applied with $n \approx 71$. Practical study of 81 patients.

2.2.2. Study process

2.2.2.1. Clinical examination

Patients were examined and recorded in a unified study format.

2.2.2.2. Laboratory test

- Diagnostic imaging: routine chest X-ray, computerized tomography (CT), MRI, abdominal ultrasound

- Bronchoscopy-biopsy.

- Diagnosis of cytology.

- Hematological and biochemical tests.

- Histopathological Diagnosis: Based on the histopathological classification in 1999 of the International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC, agreed by UICC and WHO, to classify histopathology of small cell lung cancer..

2.2.2.3. Preparation for patients for surgery

- Endoscopic tracheal anesthesia (Robert Shaw tube or Carlens tube) to completely obliterate the injured lung.

- Patient posture: lying 90° inclined toward the side of the lungs, kneecap a pillow curled under the shoulder blade, the lung side of the injured arm raised to the end of the suspension into a support to widen the lateral ribs for intervention.

2.2.2.4. Surgery and lymphadenectomy techniques

- Thoracotomy classic opening cut is rear side at chest cavity through the slit of ribs 5 - 6 .

- Laparoscopic lumbar or lungectomy with regional lymphadenectomy.

2.2.2.5. Post-surgical treatment of clinical specimens

The specimens consisted of tumors and lymph nodes fixed in Formol 10%, Farafin cast, Hematoxyclin and Eosin (HE) staining as specimen. In some cases, it is difficult to determine the histopathological type, stain Immunohistochemistry for accurate diagnosis. WHO 1999 Classification of samples.

2.2.2.6. Complementary chemotherapy and radiotherapy

- With patients at stage IIA (T2b,N0)

+ The cut surface has no cancer cells (R0) : Complementary chemotherapy

- + The cut surface has cancer cells (R1, R2) : Radiation + complementary chemotherapy
 - With patients at stage IIA (T1ab-T2a, N1), IIB (T3,N0; T2b,N1)
- + The cut surface has no cancer cells (R0) : Complementary chemotherapy; when nodes the shell: chemical + radiation
- + The cut surface has cancer cells (R1, R2) : Chemotherapy-radiation therapy (sequentially or simultaneously).
 - With patients at stage IIIA (T1-3,N2; T3N1)
- + The cut surface has no cancer cells (R0) : Complementary chemotherapy, or Chemotherapy-radiation therapy at N2
- + The cut surface has cancer cells (R1, R2) : Chemotherapy-radiation therapy, simultaneously.

2.2.2.7. Evaluation of treatment results

Re-examine every 3 months during the first year and 6 months for the next year.

2.2.3. Study indicators

*** Characteristics of patients studied**

- Characteristics of age, gender, history of smoking addiction.
- The clinical symptoms include: chest pain, prolonged dry cough, hemoptysis, dyspnea, weight loss, mild fever ...
- Distribution of disease stages: stages II, IIIA.
- Performance status.

*** Characteristics of injuries include**

- Position injury: lung lobe, right, left.
- Tumor size.
- Invasive level of tumor.
- Determination of regional nodal metastases.

*** Post-operative histopathological features:** Histopathologic types and relations with relapse.

*** Treatments:**

- Surgical methods: lobectomy; removal of a lung.
- Complementary chemotherapy.
- Complementary radiotherapy.

*** Treatment results:**

- Surgical complications: uncomplicated; Bleeding, re-surgery; Muzzles bronchitis; Infection of the incision, pneumonia; Respiratory failure to mechanical ventilation; re-surgery; Death in the first 24 hours or death in the first month.

- Rates of survival, death, relapse, metastasis.

* *Survival*

- Overall survival (OS) and Progression-free survival (PFS) at the times of 12, 24, 36, 48, 60 and >60 months
- Overall survival and Progression-free survival by age group (≤ 60 years old and >60 years old).
- Overall survival and Progression-free survival by disease stages (II and IIIA).
- Overall survival and Progression-free survival by Histopathological types.
- Overall survival and Progression-free survival by tumor size.
- Overall survival and Progression-free survival by stages of Nodal metastases.
- Overall survival and Progression-free survival by Performance Status.
- Single and multi-variable analysis of factors that affect the overall survival and progression-free survival.

2.2.4. Data processing

- Method of Information collection:
 - + Direct examination of patients upon their routine checkups.
 - + Making phone calls to talk directly with patients or their families.
 - + Writing letters to find out the results of treatment, using sample format.
- Study data is encrypted, analyzed and processed on a computer using software SPSS 22.0.
- Comparison of ratios, average values with test χ^2 are statistically significant with $p < 0,05$.
- Analysis of survival according to Kaplan – Meier:
- Analysis of factors affecting survival: Single-variable analysis by Log-rank test. Multi-variable analysis: Cox regression with reliability of 95% ($p = 0,05$).

2.2.5. Study ethics

Treatment regimen in the study have been tested in clinical trials in many research centers around the world and are widely applied. Information about the patient's condition and other personal information is kept secret at the request of the patient.

Chapter 3: STUDY RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENT STUDIED

3.1.1. Age and gender

- The average age of the patients was 55.8 ± 8.3 (the youngest was 28 and the oldest was 72).
- Male/female ratio is 3.5/1.0

3.1.2. Patient history related to lung cancer

The majority of lung cancer patients smoke (63.0%), of which 81.0% of smokers are male.

9.9% of patients had a history of chronic lung disease.

3.2. CLINICAL AND SUBCLINICAL FEATURES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

3.2.1. Clinical features of non-small cell lung cancer

- The most common functional symptoms were cough sputum (84.0%), long dry cough (79.0%), chest pain (44.4%), Dyspnea (44.4%), then symptoms of Hemoptysis (30.9%), weight loss (25.9%) and fatigue (23.5%).

- Symptoms at low percentage were shoulder-arm pain (12.3%), paranoid syndrome (8.6%) and prolonged fever (2.5%).

- The percentage of patients with no symptoms was 13.6%.

- Most patients have a KPS of 90% (64.2%).

3.2.2. Sub-clinical features of non-small cell lung cancer

** Tests for tumor makers*

- Concentration of Cyfra: 69.1% of patients had increased Cyfra levels.

- Concentration of SCC: 12.3% of patients had increased SCC levels.

- Concentration of CEA: 29.6% of patients had increased CEA levels.

** Diagnostic imaging*

- Lung X-ray showed 100% of patients with detected tumors; blurred crowd in mediastinum, umbilical lung (69.1%) and 1 patient (1.2%) with atelectasis.

- Location of the tumor on CT: proportion of patients with right lung tumors was 64.2% (upper lobe 25.9%; middle lobes 12.3% and lower lobe 25.9%, respectively), which was higher than the left lung 38.5% (upper lobe 21.0%; lower lobe 14.8%, respectively).

- The average tumor size is 4.7 ± 1.6 cm (2.3-10.0cm). The tumor size of $3- \leq 5$ cm accounts for a high proportion (44.4%), followed by ≤ 3 cm (28.4%); 5-7cm (21.0%) and >7 cm (6.2%)

3.2.3. Image of lesions through bronchoscopy

- 63.2% of patients had normal colonoscopy images.

- The types of lesions encountered in endoscopy were external compression (21.1%), bronchial congestion (11.8%), infiltration (7.9%), and tumor stricture (2.6%).

3.2.4. Histopathological features

Adenocarcinoma accounted for the highest rate (59.3%), followed by SCC (23.5%), LCC (12.3%) and adeno-squamous cell carcinoma (4.9%).

Table 3.1. Histopathology results.

Classification of histopathology	Number of patients (n= 81)	Rate (%)
Adenocarcinoma (AC)	48	59.3
Squamous cell carcinoma (SCC)	19	23.5
Large cell carcinoma (LCC)	10	12.3
Adeno-squamous cell carcinoma (ASCC)	4	4.9

- Rate of LCC is highest in the left lobes (40%) and lowest in the right lobes (10.0%).

- ASCC: 2 out of 4 cases in the right lung lobes.

- AC is high in lower right lung lobes (31.3%) and upper right lung lobes (29.2%).

- SCC accounts for a high proportion of upper left lung lobes (36.8%).

Relations to types of lung cancer and lung lobes are statistically significant with $p < 0,05$.

3.2.5. Disease stages

Stage II accounted for 64.2% and Stage IIIA accounted for 35.8%.

3.3. METHODS OF TREATMENT

3.3.1. Surgery

- Most of the cases are lobectomy (98.8%); 1 out of 81 cases are removal of left lungs (1.2%).

- Majority of lymphadenectomy are diphtheria nodal number 10 (100.0%), and number 7 (50.6%). Other nodal numbers account for low percentage (2.5%- 19.8%).

- 30.9% of patients are N1 lymphadenectomy, and the other 69.1% are N1-and-N2 lymphadenectomy.

Table 3.2. Nodal metastases.

Nodal metastases	Disease stage				Total (n= 81)	
	II (n= 52)		IIIA (n= 29)			
	Number of patients	Rate (%)	Number of patients	Rate (%)	Number of patients	Rate (%)
Not metastasized	36	69.2	1	3.4	37	45.6
Node N1	16	30.8	6	20.7	22	27.2
Nodes N1+N2	0	0	22	75.9	22	27.2
$p < 0.001$						

There were 45.6% of patients with nodal metastases; 27.2% of patients with metastasized N1, and 27.2% of patients with metastasized N1 and N2. The percentage of patients with nodal metastases in the NSCLC stage IIIA (96.6%) was higher than in the stage II (30.8%). Such difference is statistically significant with $p < 0.001$.

3.3.2. Chemotherapy and radiation therapy

- Number of cycles of chemotherapy in patients with NSCLC: Most patients received 6 cycles of complementary chemotherapy (76.5%); There were 23.5% of patients receiving 3-4 cycles of complementary chemotherapy. The percentage of patients treated with 6 cycles of complementary chemotherapy (82.7%) in Stage II was higher than that in Stage IIIA (65.5%), but the difference was not statistically significant ($p > 0,05$).

- Radiation therapy in patients with NSCLC: The proportion of patients receiving complementary radiotherapy was 13.6%. The percentage of patients receiving complementary radiotherapy in stage IIIA (31.0%) was higher than in stage II (3.8%), the difference was statistically significant at $p < 0.001$.

- pre-treatment and post-treatment performance status: KPS= 70% before treatment was 0%, after treatment was 17.3%. KPS= 80%-90% before treatment was 77.8%, after treatment was 81.5%. KPS= 100% before treatment was 22.2%, after treatment was 1.2%, respectively.

3.3.2. Side effects of EP regimen

- Hematopoietic toxicity: 8.6% of lymphopenia (mainly grade 1: 6.2%). Reduced neutropenia occurred in 23.5% of cases (predominantly grade 1: 14.8%, grade 3 and grade 4 was 2.5% and 3.7%). Hemoglobin decrease was 39.5% (mainly grade 1 and 2: 29.6% and 9.9%). Thrombocytopenia was 6.1% of cases (grade 1 was 4.9%).

- Liver toxicity: 21.0% of cases of GOT increase are grade 1. There are 25.9% of GPT increase are grades 1 and 2.

- Renal toxicity: 13.6% of all cases of hyperuricemia were grade 1 or 2. And 3.7% of increased creatinine was grade 1%.

- External hemolytic toxicity: There were 72.8% of nausea, at grade 1 and 2. There were 22.2% of vomiting, mainly grade 1 (17.3%). 2.5% of cases were stomach inflammation at grade 1.

3.4. RESULTS OF SURVIVAL

3.4.1. Treatment results

- The rate of relapse and metastasis was 67.9%. Average relapse period was 27.9 ± 14.2 months (2-60 months) [Median: 29.0 months].

The predominant metastases were in brain (34.6%), lung (17.3%), liver (2.5%), bone (4.9%), brain and bone (2.5%), lung and bone (6.2%).

- There were 13 out of 81 patients (12.3%) who survived, all of them were progression-free. Mortality was 71 out of 81 patients (87.7%).

3.5.2. Overall survival and Progression-free survival

3.5.2.1. Overall survival and Progression-free survival

Table 3.3. Overall survival.

Overall survival (month)	Number of mortalities (n= 81)	Rate of survival (%) ($\bar{X} \pm SE$)
12	11	86.4 \pm 3.8
24	24	70.4 \pm 5.1
36	40	50.6 \pm 5.6
48	62	23.5 \pm 4.7
60	69	14.8 \pm 3.9
>60	71	11.5 \pm 3.7
$\bar{X} \pm SE$	37.1 \pm 2.3 (CI 95%: 32.5- 41.7) [Median: 37.0]	

The rates of overall survival of 12, 24, 36, 48, 60 and > 60 months were 86.4%, 70.4%, 50.6%, 23.5%, 14.8% and 11.5%, respectively. Overall survival period was 37.1 \pm 2.3 months (CI 95%: 32.5-41.7) [median: 37.0 months].

The rates of progression-free survival of 12, 24 and 36 months were 33.2%, 31.7% and 29.9%, respectively. Progression-free survival period was 27.1 \pm 3,9 months [median: 6.0 months].

3.5.2.2. Survival period by disease stages

Table 3.4. Overall survival period by disease stages.

Overall survival period (months)	Rate of overall survival (%) by disease stages.			
	II (n= 52)		IIIa (n= 29)	
	Mortality	$\bar{X} \pm SE$	Mortality	$\bar{X} \pm SE$
12	1	98.1 \pm 1.9	10	65.5 \pm 8.8
24	6	88.5 \pm 4.4	18	37.9 \pm 9.0
36	15	71.2 \pm 6.3	25	13.8 \pm 6.4
48	36	30.8 \pm 6.4	26	10.3 \pm 5.7
60	43	17.3 \pm 5.2	-	-
>60	45	12.8 \pm 4.8	-	-
$\bar{X} \pm SE$	44.8 \pm 2.3 (CI 95%: 40.2- 49.4)		23.3 \pm 3.8 (CI 95%: 15.8- 30.8)	
Median	40.0		16.0	
	<0.001			

- Survival periods and overall survival rates of 12, 24, 36 and 48 months of patients in the NSCLC stage II were higher than those in stage IIIA, the difference was statistically important with $p < 0.001$.

- Survival period and progression-free survival rates of 12 months of patients in the NSCLC stage II were higher than those in stage IIIA, but the difference was not statistically important ($p > 0.05$).

3.5.2.3. *Survival period by histopathology*

Differences in periods and rates of overall survival and progression-free survival of 12 months and 36 months of patients with Large cell carcinoma (LCC), adeno-squamous carcinoma, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma (SCC) was not statistically significant ($p > 0.05$).

3.5.2.4. *Survival period by metastatic nodes*

Table 3.5. Overall survival period by metastatic nodes.

Overall survival period (months)	Rate of overall survival (%) by metastatic nodes					
	Not metastasized (n= 37)		Node N1 (n= 22)		Node N2 (n= 22)	
	Mortality	$\bar{X} \pm SE$	Mortality	$\bar{X} \pm SE$	Mortality	$\bar{X} \pm SE$
12	1	97.3 ± 2.7	1	95.5 ± 4.4	9	59.1 ± 10.5
24	6	83.8 ± 6.1	3	86.4 ± 7.3	15	31.8 ± 9.9
36	10	73.0 ± 7.3	10	45.5 ± 10.6	18	18.2 ± 8.2
48	24	35.1 ± 7.8	19	13.6 ± 7.3	19	13.6 ± 7.3
60	29	21.6 ± 6.8	21	4.5 ± 4.4	-	-
>60	31	15.1 ± 6.2	-	-	-	-
X \pm SE	46.1 \pm 2.9		34.7 \pm 2.6		23.8 \pm 4.9	
Median	44.0		36.0		16.0	
P	<0.001					

- Survival periods and overall survival rates of 12, 24, 36 and 48 months of patients with non-metastatic nodes were higher than those with metastasized node N1 and metastasized nodes N1 + N2, statistically significant with $p < 0.001$.

- Survival periods and overall survival rates of 12 months of patients with non-metastatic nodes were higher than those with metastasized node N1 and metastasized nodes N1 + N2, but not statistically significant ($p>0,05$).

3.5.2.5. *Survival period by tumor size*

Table 3.6. Overall survival period by tumor size.

Overall survival period (months)	Rate of overall survival (%) by tumor size			
	$\leq 5\text{cm}$ (n= 59)		$>5\text{cm}$ (n= 22)	
	Mortality	$\bar{X} \pm \text{SE}$	Mortality	$\bar{X} \pm \text{SE}$
12	5	91.5 ± 3.6	6	72.7 ± 9.5
24	12	79.7 ± 5.2	12	45.5 ± 10.6
36	27	54.2 ± 6.5	13	40.9 ± 10.5
48	43	27.1 ± 5.8	19	13.6 ± 7.3
60	48	18.6 ± 5.1	21	4.5 ± 4.4
>60	50	14.4 ± 4.7	-	-
$\bar{X} \pm \text{SE}$	40.9 ± 2.6 (CI 95%: 35.7- 46.1)		26.2 ± 3.7 (CI 95%: 18.8- 33.5)	
Median	38.0		17.0	
	<0.01			

- Survival periods and overall survival rates of 12, 24, 36, 48 and 60 months of patients with tumor size $\leq 5\text{cm}$ were higher than those with tumor size $>5\text{cm}$, the difference was statistically significant with $p<0.01$.

- Rate of progression-free survival of 12 months of patients with tumor size $\leq 5\text{cm}$ was not much different with those with tumor size $>5\text{cm}$ ($p>0.05$).

3.5.2.6. *Survival period by age*

Survival period and rates of overall survival, progression-free survival of 12 months, 24 months of patients aged <60 years were higher than those ≥ 60 years old, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

3.5.2.7. *Survival period by Karnofski index*

- Periods and rates of overall survival of 36, 48, 60 and >60 months of patients with Karnofski index =100% were higher than those of patients with Karnofski index =80-90%. Such difference was statistically significant with $p<0.05$.

- Periods and rates of progression-free survival of patients with Karnofski index =100% were higher than those of patients with Karnofski index =80-90%, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Table 3.7. Overall survival period by Karnofski index.

Overall survival period (months)	Rate of overall survival (%) by Karnofski index			
	80- 90% (n= 63)		100% (n= 18)	
	Mortality	$\bar{X} \pm SE$	Mortality	$\bar{X} \pm SE$
12	8	87.3 \pm 4.2	3	83.3 \pm 8.8
24	21	66.7 \pm 5.9		-
36	36	42.9 \pm 6.2	4	77.8 \pm 9.8
48	52	17.5 \pm 4.8	10	44.4 \pm 11.7
60	56	11.1 \pm 4.0	13	27.8 \pm 10.6
>60	57	9.5 \pm 3.7	14	18.5 \pm 10.3
$\bar{X} \pm SE$	34.5 \pm 2.5		46.1 \pm 5.1	
Median	34.0		41.0	
	<0.05			

3.5.2.8. Survival-affected factors

Multi-variable analysis showed that the Karnofski index, tumor size and disease stage were independent predictors of overall survival ($p < 0.05-0.01$).

Chapter 4: DISCUSSION**4.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS STUDIED****4.1.1. Characteristics of age and gender**

- The study found that the average age of the studied patients was 55.8 ± 8.3 (28-72 years old). The proportion of patients over 40 years old is 98.8%. The most affected age group was 50-59 years old (37.0%), followed by group over 60 years old (35.8%) and 40-49 years (25.9%). This result is also consistent with the studies of Le Thi Huyen Sam (2012): 58.91 ± 7.39 years old; Nguyen Viet Ha et al. (2013): 58.9 ± 6.4 years old; Cung Van Cong (2015): 56.8 ± 10.7 years old; Nguyen Khac Kiem (2016): 56.2 ± 8.59 years old.

- Male patients make up 77.8% which is higher than female patients (22.2%). Male/female ratio is 3.5/1.0. This number is in consistency with the studies conducted by Nguyen Thi Le (2012): 5.1/1.0; Le Thi Huyen Sam (2012): 2.54/1.0; Ta Ba Thang et al. (2012): 3.48/1.0; Cung Van Cong (2015): 4.64/1.0 and Nguyen Khac Kiem (2016): 4.0/1.0.

4.1.2. History of smoking habit

Smoking is not only a risk factor for lung cancer but also affects the prognosis as well as the effectiveness of chemotherapy. The study found that the majority of lung cancer patients had smoked cigarettes (63.0%), of which male smokers accounted for 81.0%, consistent with study results of many authors.

4.2. CLINICAL AND SUB-CLINICAL CHARACTERISTICS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

4.2.1. Clinical characteristics

The study results of common functional symptoms are also consistent with the results of several other studies.

Table 4.1. Frequency of lung cancer symptoms in some studies.

Author	Frequency of symptoms (%)					
	Chest pain	Dry cough	Hemoptysis	Dyspnea	Weight loss	Random
Bui Chi Viet (2010)	43.5	25.5	10.7			6.56
Nguyen V. Long (2010)	75.5	72.0	38.0	36.0	40.7	88.0
Nguyen K. Kiem (2016)	56.4	52.8	19.5	9.6	13.1	15.2
Result of this study (2017)	44.4	79.0	30.9	44.4	25.9	13.6

4.2.2. Characteristics of tumor markers

There were 69.1% of patients with increased Cyfra; 12.3% of patients had increased SCC levels and 29.6% had increased CEA levels, which is similar to study by Bui Cong Toan: 76% of patients had CEA>5ng/ml.

4.2.3. Location of lesion

Locations of lung tumors are found in consistency with results of other studies.

Table 4.2. Locations of tumors in other studies.

Author	Right lung (%)	Left lung (%)
Ngo The Quan et al. (2007)	66.7	33.3
Lê Thu Ha (2009)	64.4	35.6
Nguyễn Cong Minh (2009)	60.0	40.0
Bui Tri Viet (2010)	63.9	36.1
Ta Ba Thang et al. (2012)	58.0	42.0
Hoang Thi Huong (2013)	65.0	35.0
Nguyen Khac Kiem (2016)	59.6	40.4
Result of this study (2017)	64.2	35.8

4.2.4. Tumor size

Results of the study showed that the tumor size of 3 to 5cm (44.4%) and ≤ 3 cm (28.4%), which was similar to that of study result by Nguyen Khac Kiem (2016): average size of tumor was 46.5 ± 19.9 mm (15-110mm). Early tumors were in size of ≤ 30 mm, including T1 and T2a, accounting for 32.3%, and tumors of >30 mm made up for high rate of 67.7%. Thanh Ngoc Tien (2015) studied CT scans of 64 lung cancer patients with an average tumor size of 4.6 ± 2.9 cm.

4.2.5. Image of lesion on bronchoscopy

The types of lesions shown in endoscopy were external compression (21.1%), bronchial congestion (11.8%), infiltration (7.9%), and tumor stricture (2.6% %). This is similar to the findings of study by Hoang Thi Huong (2013), bronchoscopy in 91 lung cancer patients ≥ 60 years of age showed that tumor stricture accounted for the highest percentage (24.6%), followed by infiltration (17.4%). The lesions were most noted in the lower left lung (15%) and upper right lung (13.1%), and less common in the base of both lungs (3.3%).

4.2.6. Histopathological features

Table 4.3. Lung cancer tissue classification in a number of studies.

Author	Histological classification (%)			
	Adenocarcinoma	SCC	LCC	ASC
Treat (2010)	48.9	17.8	4.0	29.3
To Kieu Dung (1995)	31.3	29.1	23.4	6.8
Bui Chi Viet (2010)	54.1	22.1	12.3	11.5
Le Thi Huyen Sam (2012)	38.8	22.4	7.5	31.3
Result of this study (2017)	59.3	23.5	12.3	4.9

4.2.7. Stage of the disease and the level of invasion

Table 4.4. Comparison of clinical stage with some studies.

Author	Stage				
	I	II	IIIA	IIIB	IV
To Kieu Dung (1995)	5.9	29	65.1	10.0	
Nguyen Hoai Nam	3.3	41.6	55.1		
Bui Chi Viet (2010)	34.4	34.4	31.2		
Nguyen Viet Long (2010)			42.0	58.0	
Result of this study (2017)		64.2	35.8		

4.3. METHODS OF TREATMENT

4.3.1. Surgery

Table 4.5. Lung cancer surgery in some studies.

Author	Surgery method			
	Lobar removal	Lung removal	Endoscopic surgery	Probe
Chung Giang Đông (2007)	85.4	2.1	3.2	8.5
Bui Chi Viet (2003)	88.7	11.3		
Nguyen Thi Le (2012)	96.6	3.4		
Shirvani S. M. (2014)	79.3	16.5		
Result of this study (2017)	98.8	1.2		

4.3.2. Complementary chemotherapy

Table 4.6. Number of treatment cycles in some studies.

Author	Regimen	Number of chemotherapy cycles	
		3 cycles	6 cycles
Le Thu Ha (2009)	Paclitaxel-Carboplatin	26.7%	73.3%
Le T. H. Sam (2012)	Paclitaxel-Carboplatin		59.7%
Le Tuan Anh (2015)	Paclitaxel-Carboplatin		91.7%
Result of this study (2017)	Cisplatin- Etoposid	25.0	75.0%

4.3.3. Complementary radiotherapy

The study results showed that proportion of patients receiving complementary radiotherapy was 13.6%. The percentage of patients receiving complementary radiotherapy in stage IIIA (31.0%) was higher than in stage II (3.8%), the difference was statistically significant at $p < 0.001$. This is similar to the study by Le Tuan Anh (2015), subclinical endoscopy on patients at stage III (IIIA: 56.7%, IIIB: 43.3%) found that 93.3% received a full radiotherapy of 60gy in 30 doses.

4.3.4. Performance status of patients after radiotherapy

The study results showed that KPS index = 70% before treatment was 0%, after treatment was 17.3%. KPS index = 80%-90% before treatment was 77.8%, after treatment was 81.5%. This is similar to the results of study by Nguyen Thi Le (2012) found that after treatment, majority of patients had high performance index. The surgical group alone had 75% of patients with a KPS index $\geq 90\%$, an increase of 30% compared to before treatment, that of surgical + postoperative chemotherapy group was 72%, an increase of 26%, and Chemotherapy group increased 22% of patients achieving 33.3%.

4.3.5. Side effects of EP regimen

The study results showed that toxicity of EP regimen was light level. This result was similar to that in study by Vo Van Xuan when evaluating side effects of EP/radiotherapy regimen, EPC/radiotherapy toxicity was 53.3%; of which: Grade 1 and 2 were 48.9%, and Grade 3 and Grade 4 were 4.4%. 64.4% of Anemia with Hb<12g/l. Hepatic toxicity: elevated liver enzyme (AST and ALT) > 40U/l with 47.8%. Kidney toxicity: Increased blood uremia by 10.0% and creatinine increased by 15.3%.

4.4. Relapse and survival

4.4.1. Rate of relapse

The study found that the mean relapse time was 27.9 ± 14.2 months [Median: 29.0 months]. The predominant metastases were brain metastases (34.6%), lung (17.3%), liver (2.5%), bone (4.9%), brain and bone (2, 5%), lung and bone (6.2%). The metastatic rate in this study is similar to that of Son C. et al. (2013) 12.8% metastases found in 632 NSCLC patients, of these, 33 patients (40.8%) had early metastases >6 months before diagnosis of lung cancer; 18 patients (22.2%) were diagnosed with lung cancer (6 months before or after diagnosis of NSCLC) and 30 patients (37.0%) were diagnosed with late metastases (6 months after NSCLC diagnosis).

The second metastasis normally occurred after 2-5 years (39.4% in the early metastatic group and 36.7% in the late metastatic group). The first metastasis was normally gastric cancer (25.0%), followed by colorectal cancer (19.0%) and thyroid (10.7%).

4.4.2. Overall survival and progression-free survival

Overall survival rate of NSCLC patients in period of 1-3 years in this study is similar to that in other studies.

Table 4.7. Overall survival of NSCLC patients.

Author		Overall survival rate (%)			
		1 year	2 year	3 year	5 year
Cu Xuan Thanh (2002) (stages I- III)		54.4	45.6		
Le Sy Sam (2007) (stage IIIA)		77.4	60.8	44.2	
Nguyen Thi Lê (2012) (stages I- III)	Surgery	87.5	8.4		
	Surgery + chemotherapy	90.6	17.8		
	Chemotherapy	59.4	0		
Nguyen Khac Kiem (2016) (I- IIIA)		89.0	73.0	67.0	
Result of this study (2017) (II, IIIA)		86.4	70.4	50.6	14.8

4.5. FACTORS RELATED TO SURVIVAL PERIOD

4.5.1. Survival period by disease stage

The study found that period and rate of overall survival of 12, 24, 36 and 48 months of NSCLC patients at stage II were higher than those at stage IIIA, the difference was statistically significant with $p < 0.001$. The 12-month progression-free survival and survival rate of NSCLC patients at stage II were higher than those at stage IIIA but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

This is similar to study by Strand T. E. et al. (2006) in 3,211 patients with lung cancer who underwent surgery (1993-1999), the overall survival rate was 46.4% (stage I: 58.4%, stage II: 28.4%; stage IIIa: 15.1%, IIIb: 24.1% and stage IV: 21.1%, respectively). Liang W. et al. (2013) studying 5,853 NSCLC patients at stages I- III found that the overall 5-year survival was 81.9% at stage IA, 71.6% at stage IB, 55.0% at stage IIA, 45.2% at stage IIB, 34.9% t stage IIIA, and 23.3% at stage IIIB ($p < 0.001$).

4.5.2. Survival by histopathology

Table 4.8. Overall 3-year survival rate by histopathology

Author	Histopathology		
	Adenocarcinoma	SCC	LCC
Cu Xuan Thanh (2002)	61.3	36.0	54.5
Nguyen Khac Kiem (2016)	71.0	61.0	67.0
Result of this study	54.2	47.4	50.0

4.5.3. Survival by metastatic nodes

The study found that period and rate of overall survival of 12, 24, 36 and 48 months of patients with non-metastatic lymph node status were higher than those with N1 and N1+N2 metastatic lymph nodes, which was statistically significant with $p < 0.001$.

Period and rate of 12-month survival of patients with non-metastatic lymph node status were higher than those with N1 and N1+N2 metastatic lymph nodes, but not statistically significant ($p > 0.05$). This results is similar to that in Le Sy Sam et al.'s study (2007) on lung cancer patients with surgery of lung removal, which found that patients completely had no metastatic lymph nodes (30 patients), and patients had N1 or N2 metastatic lymph nodes (50 patients) had survival rates of 88.6% and 70.5%, respectively; 2-year survival of 72.4% and 52.8%.

Verification of lymph node metastasis has $p = 0.03$ and $p = 0.019$. Zhang Z. et al. (2016), multivariate analysis showed that male gender (p

= 0.020), symptom severity ($p = 0.017$), and lymph node metastases ($p < 0.001$) were independent predictors.

4.5.4. Survival by tumor size

The study found that period and rate of overall survival of 12 and 24, 36, 48 and 60 months of patients with tumor size $\leq 5\text{cm}$ were significantly higher than those with tumor size $> 5\text{cm}$, which was statistically significant with $p < 0.01$.

Rate of 12-month progression-free survival of patients with tumor size $\leq 5\text{cm}$ was not much different from those with tumor size $> 5\text{cm}$ ($p > 0.05$). This result is consistent with comment of Le Sy Sam et al. (2007): study on 117 lung cancer patients with surgery of lung removal shows that 1-year survival rate decreased if tumor size increased.

Comparison of two tumor sizes $< 30\text{mm}$ and $> 30\text{mm}$ also found that the association between tumor size and survival was not coherent (LogRank $p = 0.691$). Zhang Y. et al. (2016) studied 2,260 NSCLC patients (N0M0) found tumor size related to a 5-year survival rate: tumor size at T1a (0-10mm), T1b (11-20mm) T1c (21-30mm), T2a (31-40mm), T2b (41-50mm), T3 (51-70mm), and T4 ($> 70\text{mm}$) with survival rates of 77.8%, 74.1 %, 68.2%, 64.5%, 58.7%, 53.2% and 57.3%, respectively.

4.5.5. Survival by age category

The results showed that the overall survival and survival rates of patients < 60 years old were higher than those at age of 60 years, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). This is similar to Gao Y.'s study. (2015) in 165 NSCLC patients (stage IIIA-IIIIB) with chemo-radiotherapy or radiotherapy showed concurrent chemo-radiotherapy rates in the group of 70 years old (34/73) not much different from group < 70 years old (47/92), ($p > 0.05$). The rates of adenocarcinoma in the group < 70 -years old were significantly higher than those of the group ≥ 70 years old.

The rate of SCC in the ≥ 70 -year-old group was more than that in < 70 -year-old group ($p < 0.05$). A 20.5-month follow-up found that 1-year survival rates for group ≥ 70 years old and < 70 years old were 49.3% and 40.2% ($p = 0.243$). The overall 2-year survival rates were 20.5% and 16.3% ($p = 0.483$). The overall 3-year survival rates were 9.6% and 9.8% ($p = 0.967$). Single-variable analysis showed no difference in overall survival and chemotherapy-radiation toxicity ($p > 0.05$). Age is not a risk factor for mortality in NSCLC patients.

4.5.6. Survival by Karnofski index

Table 4.9. Relation of performance status with survival period and rate

Author	KPS index (%)	Overall survival		p
		1-year survival (%)	Overall survival (months)	
Le Thi Huyen Sam (2012)	<80	0	8.1	<0.01
	≥80	41.9	12.5	
Pham Van Thai (2015)	<80	47.3	11.1	<0.001
	≥80	73.1	22.6	
Result of this study (2017)	80-90	87.3 ± 4.2	34.5 ± 2.5	<0.05
	100	83.3 ± 8.8	46.1 ± 5.1	

CONCLUSION

By analyzing and monitoring 81 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients at stages of II and IIIA with radical surgery and post-operative complementary chemo-radiotherapy, some conclusions are proposed by the authors of this study:

1. Clinical and subclinical features of non-small cell lung cancer (NSCLC) at stages II and IIIA

- Average age of patients is 55.8 ± 8.3 (28- 72 years old). Male/female ratio is 3.5/1.0. The most common functional symptoms are cough sputum (84.0%), prolonged dry cough (79.0%), chest pain (44.4%), dyspnea (44.4%), (30.9%), weight loss (25.9%) and fatigue (23.5%).

- Tumors are shown clearly on Computerized tomography scans (100%), 60.5% showing mediastinal lymph nodes, lesions of the parenchyma, penetration into the chest wall and atelectasis accounting for low percentage (1.2%- 2.5%). Average size of tumors is 4.7 ± 1.6 cm (2.3- 10.0cm). Tumor size in range of $3 \leq 5$ cm accounts for high percentage (44.4%), followed by size of ≤ 3 cm (28.4%), $5 \leq 7$ cm (21.0%) and >7 cm (6.2%).

- Rate of right lung tumor (64.2%) is significantly higher than that of left lung (35.8%). Cancer at stage II takes up to 64.2% while stage IIIA accounts for 35.8%.

- Adenocarcinoma accounts for highest percentage (59.3%), followed by squamous cell carcinoma (23.5%), large cell carcinoma (12.3%), and adeno-squamous carcinoma (4.9%).

2. Treatment results of non-small cell lung cancer at stages II and IIIA with radical surgery and post-operative complementary chemo-radiotherapy.

- Rates of overall survival of 12, 24, 36, 48, 60 and >60 months are 86.4%, 70.4%, 50.6%, 23.5%, 14.8% and 11.5%, respectively. Rates of progression-free survival of 12, 24 and 36 months are 33.2%, 31.7% and 29.9%, respectively. On average, overall survival period is 37.1 ± 2.3 months [median: 37.0 months] and progression-free survival period is 27.1 ± 3.9 months [median: 6.0 months].

- Stage of disease, tumor size, lymph node metastasis, and Karnofski index are prognostic factors related to overall survival ($p < 0.05 - 0.001$).

+ Periods and rates of overall survival of 12, 24, 36, and 48 months of lung cancer patients at stage II (44.8 ± 2.3 months and 98.1%, 88.5%, 71.2%, and 30.8%, respectively) are noticeably higher than those of patients at stage IIIa (23.3 ± 3.8 months and 65.5%, 37.9%, 13.8%, and 10.3%), with $p < 0.001$.

+ Periods and rates of overall survival of 12, 24, 36, 48, and 60 months of patients with tumor size ≤ 5 cm (40.9 ± 2.6 months and 91.5%, 79.7%, 54.2%, 27.1%, and 18.6%) is significantly higher than those of patients with tumor size > 5 cm (26.2 ± 3.7 months and 72.7%, 45.5%, 40.9%, 13.6%, and 4.5%), with $p < 0.01$.

+ Periods and rates of overall survival of 12, 24, 36 and 48 months of patients with non-metastatic lymph nodes (46.1 ± 2.9 months and 97.3%; 83.8%; 73.0%; 35.1%) are higher than those with metastatic lymph nodes N1 (34.7 ± 2.6 months and 95.5%; 86.4%; 45.5%; 13.6%) and N1+N2 (23.8 ± 4.9 months and 59.1%; 31.8%; 18.2%; 13.6%), which is statistically significant with $p < 0.001$.

+ Periods and rates of overall survival of 36, 48, 60 and >60 months of patients with Karnofski index = 100% (46.1 ± 5 months and 77.8%, 44.4%, 27.8% 18.5%, respectively) are higher than those with Karnofski index = 80-90% (34.5 ± 2.5 months and 42.9%, 17.5%, 11.1%, 9.5%).

RECOMMENDATIONS

1. It is necessary to have early detection, early diagnosis when the disease is in focal stage.

2. It is recommended to use Diagnostic imaging is equipment to accurately diagnose lung cancer.

3. Combination of radical surgery and post-operative chemo-radiotherapy is recommended for NSCLC patients at stages II and IIIA.